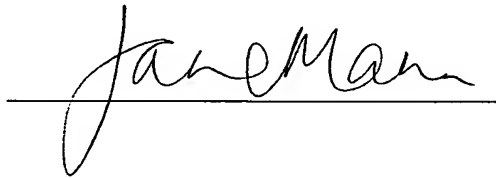


DECLARATION

I, Jane Roberta Mann, B.A., a Translator, of Frank B. Dehn & Co., 59 St Aldates, Oxford OX1 1ST, England, do declare that I have a competent knowledge of the English and German languages and that the document that is annexed hereto is a true and accurate translation of the German text of the U.S. Provisional Application Serial No. 60/456,598 filed March 21, 2003.

I further declare that all statements made of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true.

I acknowledge that wilful false statements and the like are punishable by fine or imprisonment, or both [18 U.S.C. 1001] and may jeopardize the validity of the application or any patent issuing therefrom.

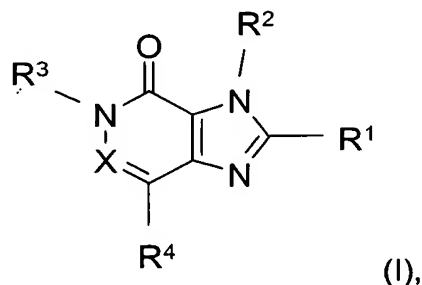
A handwritten signature in cursive script, reading "Jane Mann", is written over a horizontal line.

Signed this 10th day of November, 2003

82541usprov1

New substituted imidazo-pyridinones and imidazo-pyridazinones, the preparation thereof and their use as pharmaceutical compositions

The present invention relates to new substituted imidazo-pyridinones and imidazo-pyridazinones of general formula



the tautomers, the enantiomers, the diastereomers, the mixtures thereof and the salts thereof, particularly the physiologically acceptable salts thereof with inorganic or organic acids or bases which have valuable pharmacological properties, particularly an inhibiting effect on the activity of the enzyme dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), the preparation thereof, the use thereof for the prevention or treatment of diseases or conditions associated with an increased DPP-IV activity or capable of being prevented or alleviated by reducing the DPP-IV activity, particularly type I or type II diabetes mellitus, the pharmaceutical compositions containing a compound of general formula (I) or a physiologically acceptable salt thereof as well as processes for the preparation thereof.

The present invention thus relates to the above compounds of general formula I which have valuable pharmacological properties, the pharmaceutical compositions containing the pharmacologically effective compounds, the use thereof and processes for the preparation thereof.

In the above general formula I

X denotes a nitrogen atom or a group of formula $C-R^5$,

while R^5 denotes a hydrogen atom or a methyl group,

R^1 denotes a 5- to 7-membered cycloalkyleneimino group which is substituted by an amino group in the carbon skeleton and may be substituted by a C_{1-3} -alkyl group,

a 6- to 7-membered cycloalkyleneimino group wherein the methylene group is replaced by a $-NH-$ group in the 4 position,

or an amino group substituted by a C_{5-7} -cycloalkyl group,

while the C_{5-7} -cycloalkyl group is substituted by an amino group or a carbon atom in the 3 position of the C_{5-7} -cycloalkyl group is replaced by an $-NH-$ group,

R^2 denotes a benzyl group wherein the phenyl group may be substituted by one or two fluorine, chlorine or bromine atoms or by a cyano group,

a straight-chain or branched C_{3-8} -alkenyl group,

a C_{3-5} -alkynyl group,

a C_{3-7} -cycloalkylmethyl group,

a C_{5-7} -cycloalkenylmethyl group,

or a furylmethyl, thienylmethyl, pyrrolylmethyl, thiazolylmethyl, imidazolylmethyl, pyridinylmethyl, pyrimidinylmethyl, pyridazinylmethyl or pyrazinylmethyl group,

R³ denotes a straight-chain or branched C₁₋₆-alkyl group,

a phenyl-C₁₋₃-alkyl or naphthyl-C₁₋₃-alkyl group optionally substituted in the aryl moiety by a cyano, a C₁₋₃-alkyl or a methoxy group,

a 2-phenyl-2-hydroxy-ethyl group,

a phenylcarbonylmethyl group,

wherein the phenyl group may be substituted by a hydroxy, C₁₋₃-alkyloxy, aminocarbonyl-C₁₋₃-alkoxy, (C₁₋₃-alkylamino)-carbonyl-C₁₋₃-alkoxy, [di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-carbonyl-C₁₋₃-alkoxy, amino, C₁₋₃-alkyl-carbonylamino, C₃₋₆-cycloalkyl-carbonylamino, C₁₋₃-alkoxy-carbonylamino, C₁₋₃-alkylsulphonylamino or aminocarbonyl group,

a thienylcarbonylmethyl group,

a heteroaryl-C₁₋₃-alkyl group,

while by the phrase "heteroaryl group" is meant a monocyclic 5- or 6-membered heteroaryl group optionally substituted in the carbon skeleton by one or two C₁₋₃-alkyl groups or by a phenyl group, while

the 6-membered heteroaryl group contains one, two or three nitrogen atoms and

the 5-membered heteroaryl group contains an imino group optionally substituted by a C₁₋₃-alkyl or phenyl-C₁₋₃-alkyl group, or an oxygen or sulphur atom or

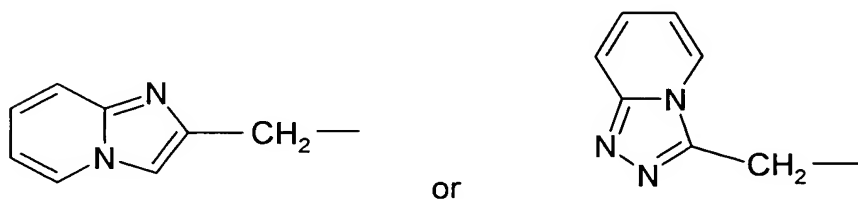
an imino group optionally substituted by a C₁₋₃-alkyl or phenyl-C₁₋₃-alkyl group or an oxygen or sulphur atom and additionally contains a nitrogen atom or

an imino group optionally substituted by a C₁₋₃-alkyl or phenyl-C₁₋₃-alkyl group and contains two or three nitrogen atoms,

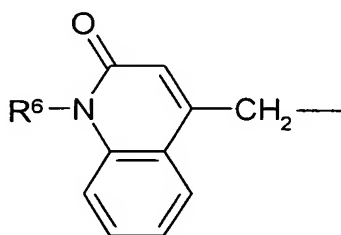
and additionally a phenyl ring may be fused to the above-mentioned monocyclic heteroaryl groups via two adjacent carbon atoms

and the bond may be formed via an atom of the heterocyclic moiety or of the fused-on phenyl ring,

a bicyclic heteroarylmethyl group according to one of the formulae



or a group of formula



wherein R⁶ denotes a hydrogen atom or a methyl group,

and R⁴ denotes a hydrogen atom or a C₁₋₃-alkyl group,

while unless otherwise stated the alkyl and alkoxy groups listed in the definitions which have more than two carbon atoms may be straight-chain or branched,

and the hydrogen atoms of the methyl or ethyl groups listed in the definitions may be wholly or partly replaced by fluorine atoms.

Preferred compounds of general formula I are those wherein

X denotes a nitrogen atom or a group of formula C-R⁵

wherein R⁵ denotes a hydrogen atom or a methyl group,

R¹ denotes a piperazin-1-yl, 3-amino-piperidin-1-yl, 3-amino-3-methyl-piperidin-1-yl, 3-amino-pyrrolindin-1-yl, 1,4-diazepan-1-yl, (2-amino-cyclohexyl)-amino or piperidin-3-yl-amino group,

R² denotes a benzyl group wherein the phenyl group may be substituted by one or two fluorine atoms or by a cyano group,

a straight-chain or branched C₃₋₈-alkenyl group,

a propyn-3-yl or but-2-yn-4-yl group,

a cyclopropylmethyl group,

a C₅₋₇-cycloalkenylmethyl group,

or a furylmethyl or thienylmethyl group,

R³ denotes a straight-chain or branched C₁₋₆-alkyl group,

a phenyl-C₁₋₂-alkyl or naphthyl-C₁₋₂-alkyl group optionally substituted in the aryl moiety by a cyano, C₁₋₃-alkyl or methoxy group,

a 2-phenyl-2-hydroxy-ethyl group,

a phenylcarbonylmethyl group,

wherein the phenyl group may be substituted by a hydroxy, C₁₋₃-alkyloxy, aminocarbonyl-C₁₋₃-alkoxy, (C₁₋₃-alkylamino)-carbonyl-C₁₋₃-alkoxy, [di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-carbonyl-C₁₋₃-alkoxy, amino, C₁₋₃-alkyl-carbonylamino, C₃₋₆-cycloalkyl-carbonylamino, C₁₋₃-alkoxy-carbonylamino, C₁₋₃-alkylsulphonylamino or aminocarbonyl group,

a thienylcarbonylmethyl group,

a thienylethyl group,

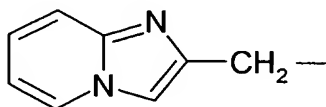
a heteroaryl-methyl group,

while by the phrase a "heteroaryl group" is meant a pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, thiazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, imidazolyl or thienyl group optionally substituted in the carbon skeleton by one or two methyl groups or by a phenyl group,

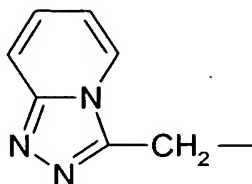
and while additionally a phenyl ring may be fused to the above-mentioned monocyclic heteroaryl groups via two adjacent carbon atoms

and the bond may be formed via an atom of the heterocyclic moiety or of the fused-on phenyl ring,

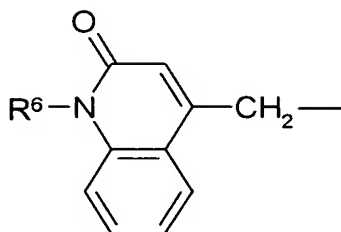
an imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-methyl group of formula



a 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl group of formula



or a group of formula



wherein R⁶ denotes a hydrogen atom or a methyl group,

and R⁴ denotes a hydrogen atom or a C₁₋₃-alkyl group,

while unless otherwise stated the alkyl and alkoxy groups listed in the definitions which have more than two carbon atoms may be straight-chain or branched,

and the hydrogen atoms of the methyl or ethyl groups listed in the definitions may be wholly or partly replaced by fluorine atoms,

the tautomers, the enantiomers, the diastereomers, the mixtures thereof and the salts thereof,

but particularly those compounds of general formula I wherein

X, R², R³ and R⁴ are as hereinbefore defined and

R¹ denotes a 3-amino-piperidin-1-yl group,

the tautomers, the enantiomers, the diastereomers, the mixtures thereof and the salts thereof.

A second sub-group of preferred compounds comprises those compounds of general formula I wherein

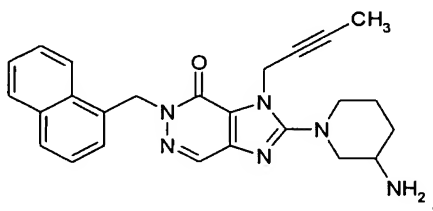
X, R¹, R³ and R⁴ are as hereinbefore defined and

R² denotes a 3-methylallyl, a 3,3-dimethylallyl or a but-2-yn-4-yl group,

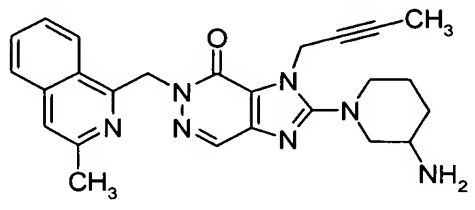
the tautomers, the enantiomers, the diastereomers, the mixtures thereof and the salts thereof.

Particularly preferred are the following compounds of general formula I:

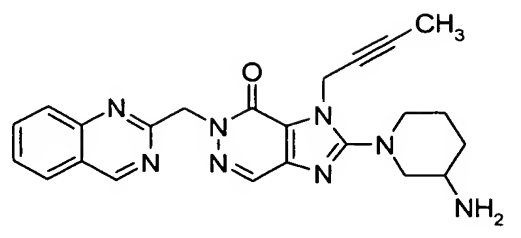
- (1) 2-(3-amino-piperidin-1-yl)-3-but-2-ynyl-5-(naphthalen-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one



- (2) 2-(3-amino-piperidin-1-yl)-3-but-2-ynyl-5-(3-methyl-isoquinolin-1-yl-methyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one,

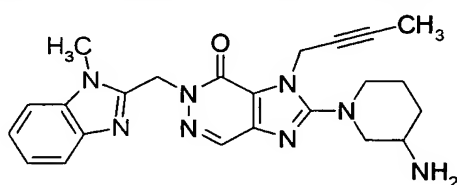


- (3) 2-(3-amino-piperidin-1-yl)-3-but-2-ynyl-5-(quinazolin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one



and

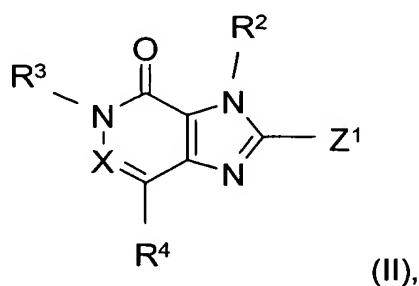
- (4) 2-(3-amino-piperidin-1-yl)-3-but-2-ynyl-5-(1-methyl-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one



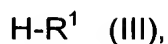
and the enantiomers and the salts thereof.

According to the invention the compounds of general formula I are obtained by methods known *per se*, for example by the following methods:

a) reacting a compound of general formula



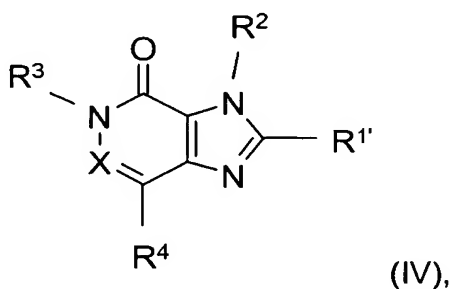
wherein X, R², R³ and R⁴ are as hereinbefore defined and Z¹ denotes a nucleofugic leaving group such as for example a chlorine or bromine atom or a C₁₋₃-alkylsulphanyl, C₁₋₃-alkylsulphinyl or C₁₋₃-alkylsulphonyl group, with an amine of general formula



wherein R^1 is as hereinbefore defined.

The reaction is expediently carried out in a solvent such as isopropanol, butanol, tetrahydrofuran, dioxane, dimethylformamide, dimethylsulphoxide, ethyleneglycolmonomethylether, ethyleneglycoldiethylether or sulpholane, optionally in the presence of an inorganic or tertiary organic base, e.g. sodium carbonate, potassium carbonate or potassium hydroxide, a tertiary organic base, e.g. triethylamine, or in the presence of N-ethyl-diisopropylamine (Hünig base), while these organic bases may simultaneously also serve as solvent, and optionally in the presence of a reaction accelerator such as an alkali metal halide or a palladium-based catalyst at temperatures between -20 and 180°C , but preferably at temperatures between -10 and 120°C . The reaction may however also be carried out without a solvent or in an excess of the amine of general formula $\text{R}^{4'}\text{-H}$.

b) deprotecting a compound of general formula



wherein R^2 , R^3 and R^4 are as hereinbefore defined and $\text{R}^{1'}$ denotes one of the groups mentioned for R^1 hereinbefore, wherein the imino, amino or alkylamino group is substituted by a protective group.

The liberating of an amino group from a protected precursor is a standard reaction in synthetic organic chemistry. There are many examples of suitable protective groups. A summary of the chemistry of protective groups can be

found in Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Second Edition, 1991, published by John Wiley and Sons, and in Philip J. Kocienski, Protecting Groups, published by Georg Thieme, 1994.

The following are examples of protective groups:

the tert.-butoxycarbonyl group which can be cleaved by treating with an acid such as for example trifluoroacetic acid or hydrochloric acid or by treating with bromotrimethylsilane or iodotrimethylsilane, optionally using a solvent such as methylene chloride, ethyl acetate, dioxane, methanol, isopropanol or diethylether at temperatures between 0°C and 80°C,

the 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl group which can be cleaved by treating with metals such as for example zinc or cadmium in a solvent such as acetic acid or a mixture of tetrahydrofuran and a weak aqueous acid at temperatures between 0°C and the boiling temperature of the solvent used and

the carbobenzyloxycarbonyl group which can be cleaved for example by hydrogenolysis in the presence of a noble metal catalyst such as for example palladium-charcoal and a solvent such as for example alcohols, ethyl acetate, dioxane, tetrahydrofuran or mixtures of these solvents at temperatures between 0°C and the boiling point of the solvent, by treating with boron tribromide in methylene chloride at temperatures between -20°C and ambient temperature, or by treating with aluminium chloride/anisol at temperatures between 0°C and ambient temperature.

If desired any protecting group used to protect reactive groups during the reactions is subsequently cleaved and/or

a compound of general formula I thus obtained is resolved into its stereoisomers and/or

a compound of general formula I thus obtained is converted into the salts thereof, particularly for pharmaceutical use into the physiologically acceptable salts thereof with an inorganic or organic acid.

In the reactions described hereinbefore, any reactive groups present such as hydroxy, carboxy, phosphono, O-alkyl-phosphono, amino, alkylamino or imino groups may be protected during the reaction by conventional protecting groups which are cleaved again after the reaction.

For example, a protecting group for a hydroxy group may be a trimethylsilyl, acetyl, benzoyl, methyl, ethyl, tert.butyl, trityl, benzyl or tetrahydropyranyl group,

protecting groups for a carboxy group may be a trimethylsilyl, methyl, ethyl, tert.butyl, benzyl or tetrahydropyranyl group,

protecting groups for a phosphono group may be an alkyl group such as a methyl, ethyl, isopropyl or n-butyl group, a phenyl or benzyl group and

protecting groups for an amino, alkylamino or imino group may be a formyl, acetyl, trifluoroacetyl, ethoxycarbonyl, tert.butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, benzyl, methoxybenzyl or 2,4-dimethoxybenzyl group and additionally, for the amino group, a phthalyl group.

Any protecting group used is optionally subsequently cleaved for example by hydrolysis in an aqueous solvent, e.g. in water, isopropanol/water, acetic acid/water, tetrahydrofuran/water or dioxane/water, in the presence of an acid such as trifluoroacetic acid, hydrochloric acid or sulphuric acid or in the presence of an alkali metal base such as sodium hydroxide or potassium hydroxide or aprotically, e.g. in the presence of iodotrimethylsilane, at temperatures between 0 and 120°C, preferably at temperatures between 10 and 100°C.

However, a benzyl, methoxybenzyl or benzyloxycarbonyl group is cleaved, for example, hydrogenolytically, e.g. with hydrogen in the presence of a catalyst such as palladium/charcoal in a suitable solvent such as methanol, ethanol, ethyl acetate or glacial acetic acid, optionally with the addition of an acid such as hydrochloric acid at temperatures between 0 and 100°C, but preferably at temperatures between 20 and 60°C, and at a hydrogen pressure of 1 to 7 bar, but preferably 3 to 5 bar. A 2,4-dimethoxybenzyl group, however, is preferably cleaved in trifluoroacetic acid in the presence of anisole.

A tert.butyl or tert.butyloxycarbonyl group is preferably cleaved by treating with an acid such as trifluoroacetic acid or hydrochloric acid or by treating with iodotrimethylsilane, optionally using a solvent such as methylene chloride, dioxane, methanol or diethylether.

A trifluoroacetyl group is preferably cleaved by treating with an acid such as hydrochloric acid, optionally in the presence of a solvent such as acetic acid, at temperatures between 50 and 120°C or by treating with sodium hydroxide solution, optionally in the presence of a solvent such as tetrahydrofuran at temperatures between 0 and 50°C.

A phthalyl group is preferably cleaved in the presence of hydrazine or a primary amine such as methylamine, ethylamine or n-butylamine in a solvent such as methanol, ethanol, isopropanol, toluene/water or dioxane at temperatures between 20 and 50°C.

A single alkyl group may be cleaved from an O,O'-dialkylphosphono group with sodium iodide, for example, in a solvent such as acetone, methylethylketone, acetonitrile or dimethylformamide at temperatures between 40 and 150°C, but preferably at temperatures between 60 and 100°C.

Both alkyl groups may be cleaved from an O,O'-dialkyl-phosphono group with iodotrimethylsilane, bromotrimethylsilane or chlorotrimethylsilane/sodium iodide, for example, in a solvent such as methyl chloride, chloroform or

acetonitrile at temperatures between 0°C and the boiling temperature of the reaction mixture, but preferably at temperatures between 20 and 60°C.

Moreover, the compounds of general formula I obtained may be resolved into their enantiomers and/or diastereomers, as mentioned hereinbefore. Thus, for example, cis/trans mixtures may be resolved into their cis and trans isomers, and compounds with at least one optically active carbon atom may be separated into their enantiomers.

Thus, for example, the cis/trans mixtures may be resolved by chromatography into the cis and trans isomers thereof, the compounds of general formula I obtained which occur as racemates may be separated by methods known *per se* (cf. Allinger N. L. and Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) into their optical antipodes and compounds of general formula I with at least 2 asymmetric carbon atoms may be resolved into their diastereomers on the basis of their physical-chemical differences using methods known *per se*, e.g. by chromatography and/or fractional crystallisation, and, if these compounds are obtained in racemic form, they may subsequently be resolved into the enantiomers as mentioned above.

The enantiomers are preferably separated by column separation on chiral phases or by recrystallisation from an optically active solvent or by reacting with an optically active substance which forms salts or derivatives such as e.g. esters or amides with the racemic compound, particularly acids and the activated derivatives or alcohols thereof, and separating the diastereomeric mixture of salts or derivatives thus obtained, e.g. on the basis of their differences in solubility, whilst the free antipodes may be released from the pure diastereomeric salts or derivatives by the action of suitable agents. Optically active acids in common use are e.g. the D- and L-forms of tartaric acid or dibenzoyltartaric acid, di-O-p-toluoyltartaric acid, malic acid, mandelic acid, camphorsulphonic acid, glutamic acid, aspartic acid or quinic acid. An optically active alcohol may be for example (+) or (-)-menthol and an optically active acyl group in amides, for example, may be a (+)-or (-)-menthyloxycarbonyl.

Furthermore, the compounds of formula I may be converted into the salts thereof, particularly for pharmaceutical use into the physiologically acceptable salts with inorganic or organic acids. Acids which may be used for this purpose include for example hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, methanesulphonic acid, phosphoric acid, fumaric acid, succinic acid, lactic acid, citric acid, tartaric acid or maleic acid.

Moreover, if the new compounds of formula I thus obtained contain a carboxy group, they may subsequently, if desired, be converted into the salts thereof with inorganic or organic bases, particularly for pharmaceutical use into the physiologically acceptable salts thereof. Suitable bases for this purpose include for example sodium hydroxide, potassium hydroxide, arginine, cyclohexylamine, ethanolamine, diethanolamine and triethanolamine.

The compounds of general formulae II to IV used as starting materials are either known from the literature or may be obtained by methods known from the literature, for example using the methods of synthesis illustrated in Diagrams 1 to 5.

Diagram 1:

Possible method of synthesising the substituted
3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-ones

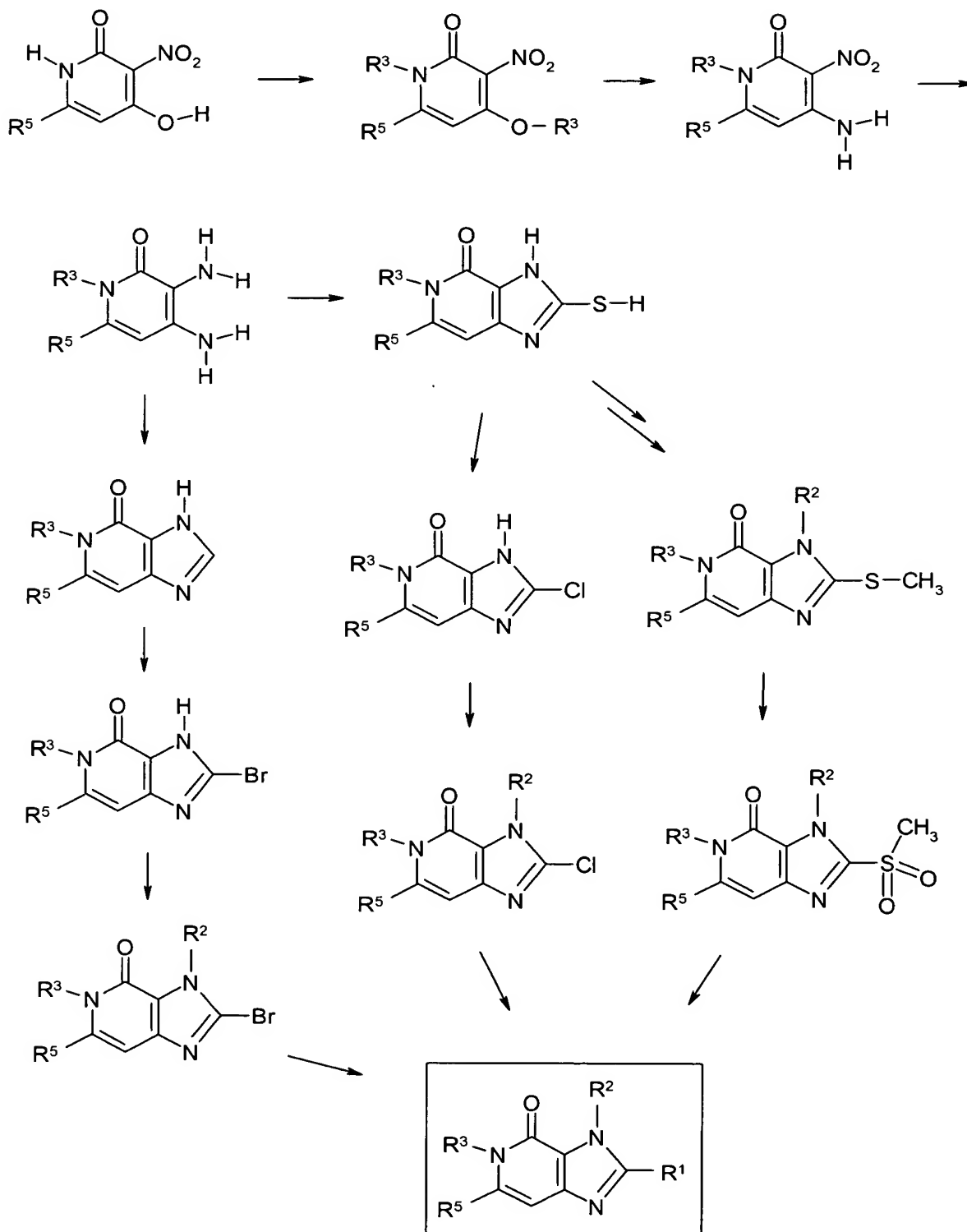


Diagram 2:

Possible alternative method of synthesising the substituted
3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-ones

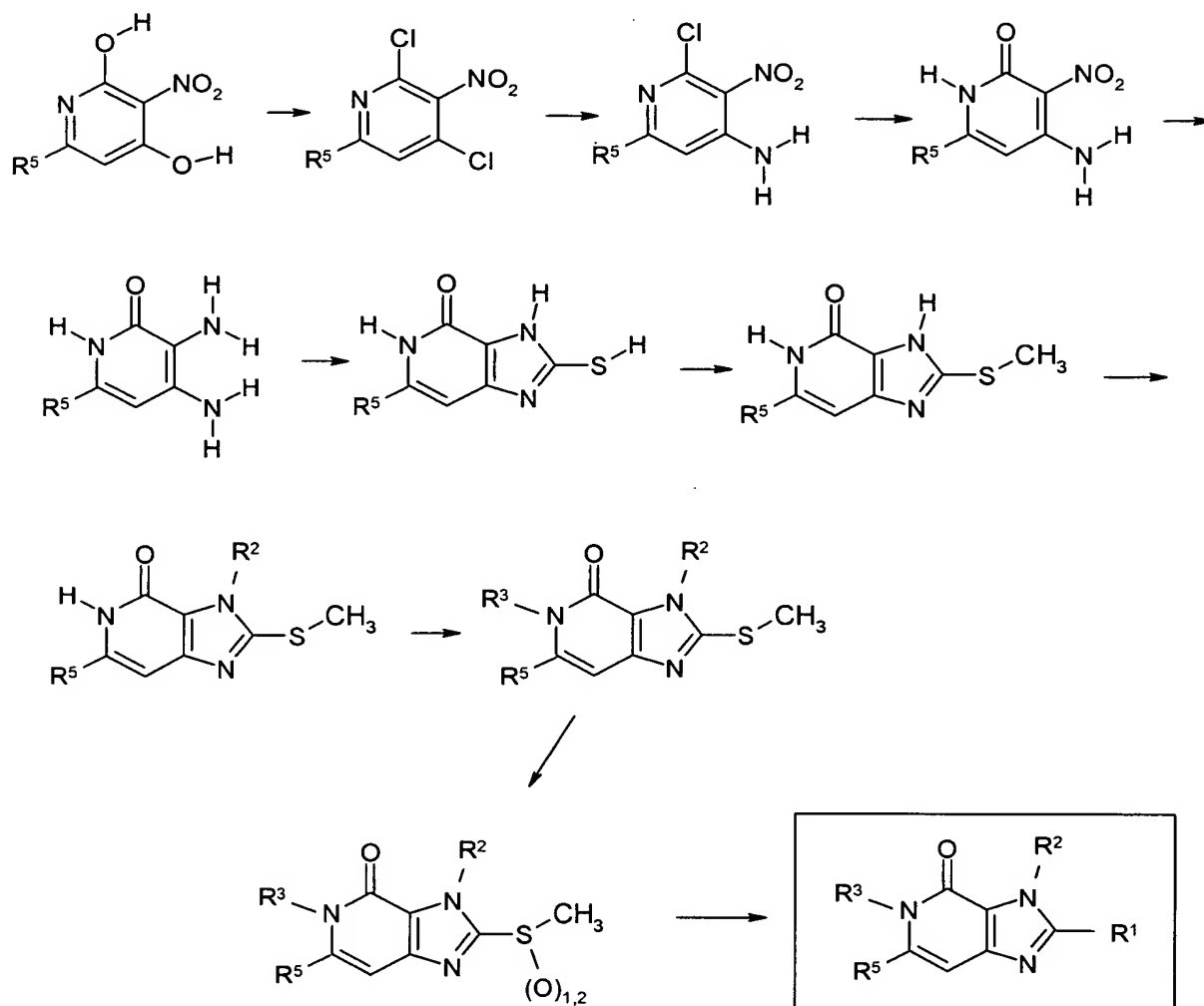


Diagram 3:

Possible method of synthesising the substituted
3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-ones

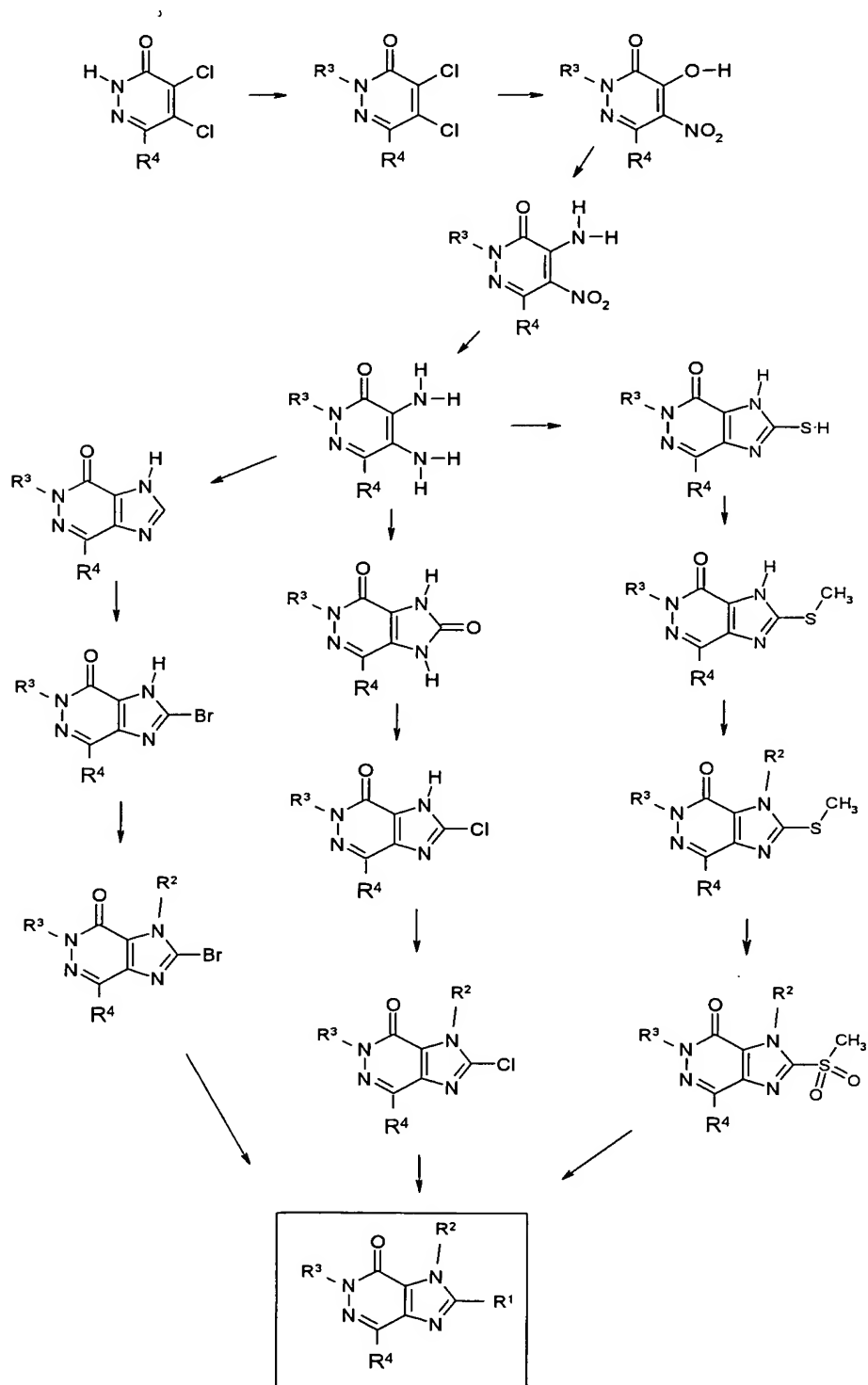


Diagram 4:

Possible alternative method of synthesising the substituted
3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-ones

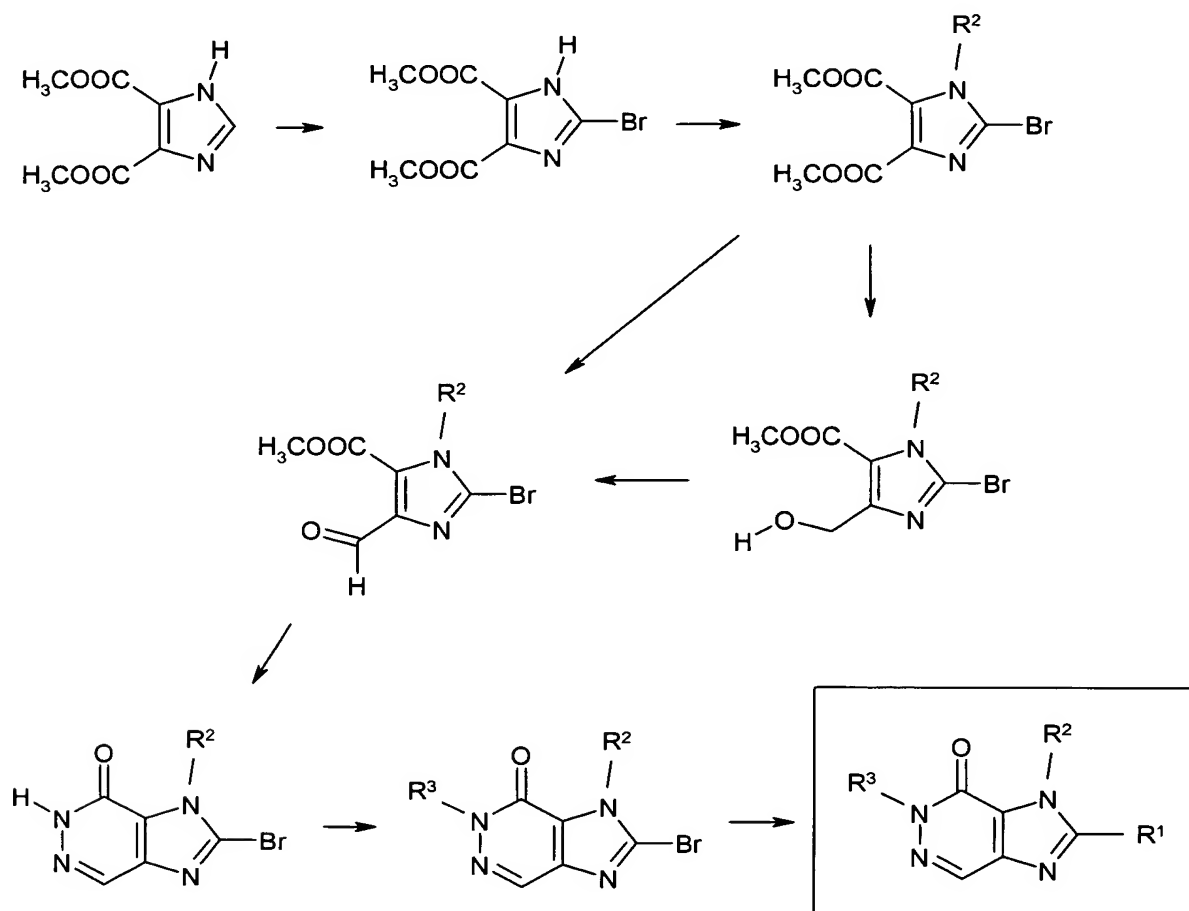
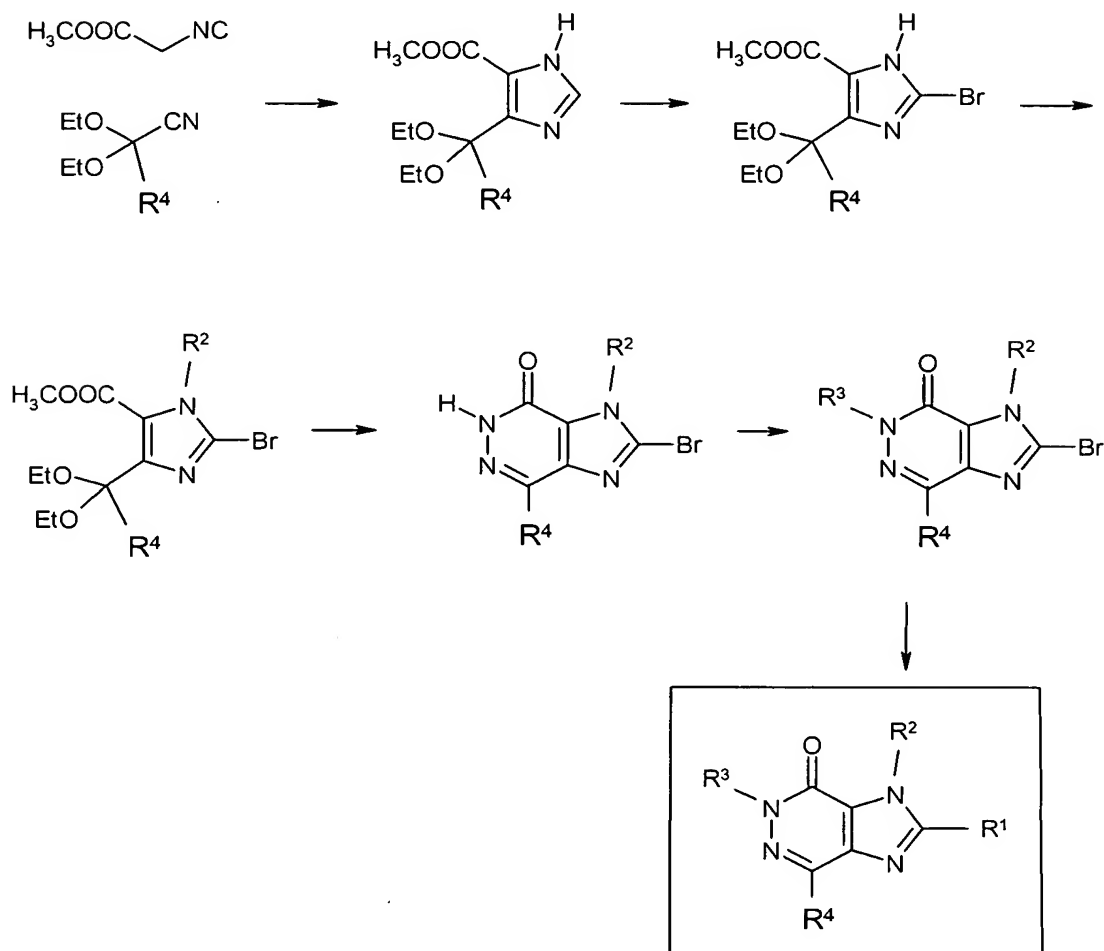


Diagram 5:

Another possible method of synthesising the substituted
3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-ones



As already mentioned hereinbefore, the compounds of general formula I according to the invention and the physiologically acceptable salts thereof have valuable pharmacological properties, particularly an inhibiting effect on the enzyme DPP-IV.

The biological properties of the new compounds were investigated as follows:

The ability of the substances and their corresponding salts to inhibit the DPP-IV activity can be demonstrated in a test set-up in which an extract of human colon carcinoma cell line Caco-2 is used as the DPP IV source. The differentiation of the cells in order to induce the DPP-IV expression was carried out as described by Reiher et al. in an article entitled "Increased expression of intestinal cell line Caco-2", which appeared in Proc. Natl. Acad. Sci. Vol. 90, pages 5757-5761 (1993). The cell extract was obtained from cells solubilised in a buffer (10mM Tris HCl, 0.15 M NaCl, 0.04 t.i.u. aprotinin, 0.5% Nonidet-P40, pH 8.0) by centrifuging at 35,000 g for 30 minutes at 4°C (to remove cell debris).

The DPP-IV assay was carried out as follows:

50 µl substrate solution (AFC; AFC is amido-4-trifluoromethylcoumarin), final concentration 100 µM, were placed in black microtitre plates. 20 µl of assay buffer (final concentrations 50 mM Tris HCl pH 7.8, 50 mM NaCl, 1 % DMSO) was pipetted in. The reaction was started by adding 30 µl of solubilised Caco-2 protein (final concentration 0.14 µg of protein per well). The test substances to be investigated were typically added prediluted in 20 µl, and the volume of assay buffer was then reduced accordingly. The reaction was carried out at ambient temperature, incubating for 60 minutes. Then the fluorescence was measured in a Victor 1420 Multilabel Counter, the excitation wavelength being 405 nm and the emission wavelength being 535 nm. Blank readings (corresponding to 0 % activity) were obtained in mixtures without any Caco-2 protein (volume replaced by assay buffer), control values (corresponding to 100 % activity) were obtained in mixtures with no substance added. The potency of the test substances in question, expressed as IC₅₀ values, was

calculated from dosage/activity curves consisting of 11 measuring points in each case. The compounds of Examples 1 and 2, for example, exhibited IC₅₀ values which were less than 2 µmol/l.

The compounds prepared according to the invention are well tolerated, as for example when 10 mg/kg of the compound of Example 2 were administered to rats by oral route no changes in the animals' behaviour could be detected.

In view of their ability to inhibit DPP-IV activity, the compounds of general formula I according to the invention and the corresponding pharmaceutically acceptable salts thereof are suitable for treating all those conditions or illnesses which can be influenced by the inhibition of the DPP-IV activity. It is therefore to be expected that the compounds according to the invention will be suitable for the prevention or treatment of diseases or conditions such as type I and type II diabetes mellitus, diabetic complications, metabolic acidosis or ketosis, insulin resistance, dyslipidaemias of various origins, arthritis, atherosclerosis and related diseases, obesity, allograft transplantation and calcitonin-induced osteoporosis. In addition these substances are capable of preventing B-cell degeneration such as e.g. apoptosis or necrosis of pancreatic B-cells. The substances are also suitable for improving or restoring the function of pancreatic cells and also increasing the number and size of pancreatic B-cells. Additionally, and on the basis of the role of the Glucagon-Like Peptides, such as e.g. GLP-1 and GLP-2 and their link with DPP-IV inhibition, it is likely that the compounds according to the invention are suitable for achieving, *inter alia*, a sedative or anxiety-relieving effect and also of favourably affecting catabolic states after operations or hormonal stress responses or of reducing mortality or morbidity after myocardial infarct. They are also suitable for treating all conditions which are connected with the above-mentioned effects and which are mediated by GLP-1 or GLP-2. The compounds according to the invention may also be used as diuretics or antihypertensives and are suitable for preventing and treating acute renal failure. They are also suitable for the prevention and treatment of chronic inflammatory intestinal diseases. It is also expected that DPP-IV inhibitors and hence also the compounds according to the invention may be used to treat

infertility or to improve fertility in humans or mammals, particularly when the infertility is connected with insulin resistance or polycystic ovary syndrome. The substances are also suitable for treating deficiencies of growth hormone which are associated with reduced stature.

The compounds according to the invention may also be used in conjunction with other active substances. Therapeutic agents which are suitable for such combinations include, for example, antidiabetics, such as metformin, sulphonylureas (e.g. glibenclamid, tolbutamide, glimepiride), nateglinide, repaglinide, thiazolidinedione (e.g. rosiglitazone, pioglitazone), PPAR-gamma agonists (e.g. GI 262570), alpha-glucosidase inhibitors (e.g. acarbose, voglibose), alpha2 antagonists, insulin and insulin analogues, GLP-1 and GLP-1 analogues (e.g. exendin-4) or amylin. Also, inhibitors of protein tyrosine phosphatase 1, substances which influence deregulated glucose production in the liver, such as e.g. inhibitors of glucose-6-phosphatase, or fructose-1,6-bisphosphatase, glycogen phosphorylase, glucagon receptor antagonists and inhibitors of phosphoenol pyruvate carboxykinase, glycogen synthase kinase or pyruvate dehydrokinase, lipid lowering agents, such as HMG-CoA-reductase inhibitors (e.g. simvastatin, atorvastatin), fibrates (e.g. bezafibrate, fenofibrate), nicotinic acid and its derivatives, cholesterol absorption inhibitors such as for example ezetimibe, bile acid-binding substances such as for example cholestyramine, HDL-raising compounds such as for example inhibitors of CETP or regulators of ABC1 or active substances for the treatment of obesity, such as e.g. sibutramine or tetrahydrolipostatin, or β_3 -agonists such as SB-418790 or AD-9677. It is also possible to combine the compounds with drugs for treating high blood pressure such as e.g. AII antagonists or ACE inhibitors, diuretics, β -blockers, etc., or combinations thereof.

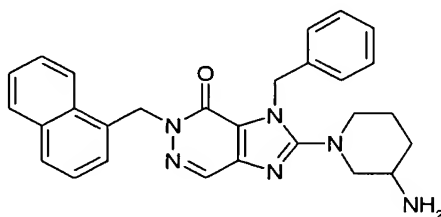
The dosage required to achieve such an effect is expediently, by intravenous route, 1 to 100 mg, preferably 1 to 30 mg, and by oral route 1 to 1000 mg, preferably 1 to 100 mg, in each case 1 to 4 times a day. For this purpose, the compounds of formula I prepared according to the invention, optionally combined with other active substances, may be incorporated together with

one or more inert conventional carriers and/or diluents, e.g. with corn starch, lactose, glucose, microcrystalline cellulose, magnesium stearate, polyvinylpyrrolidone, citric acid, tartaric acid, water, water/ethanol, water/glycerol, water/sorbitol, water/polyethylene glycol, propylene glycol, cetylstearyl alcohol, carboxymethylcellulose or fatty substances such as hard fat or suitable mixtures thereof into conventional galenic preparations such as plain or coated tablets, capsules, powders, suspensions or suppositories.

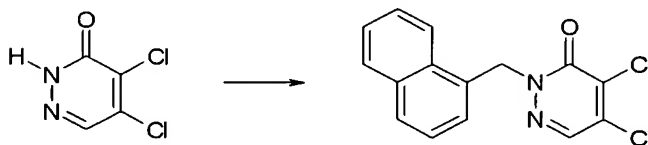
The Examples that follow are intended to illustrate the invention:

Example 1

2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-benzyl-5-(naphthalen-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one



1 a) 4,5-dichloro-2-naphthalen-1-ylmethyl-2H-pyridazin-3-one



9.0 g (65 mmol) of potassium carbonate were added to a solution of 10.0 g (60.61 mmol) of 4,5-dichloro-3-hydroxy-pyridazine in 50 ml dimethylsulphoxide, then 9.42 g (63 mmol) of 1-(chloromethyl)-naphthalene were added and the mixture was stirred for 17 hours at 50°C. The dark solution was cooled and then combined with 300 ml of dist. water, then 300 ml dichloromethane were stirred in, the mixture was suction filtered through Celite, the aqueous phase was separated off and extracted another three times with 50 ml of dichloromethane. The combined organic phases were washed with water, dried over sodium sulphate and evaporated down. The crude product thus obtained was dissolved in 250 ml dichloromethane, the solution was filtered through silica gel and then evaporated down. The residue was triturated with petroleum ether, suction filtered and dried.

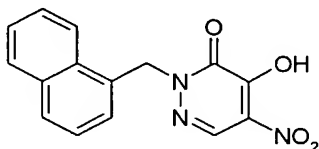
Yield: 67.6% of theory.

C₁₅H₁₀Cl₂N₂O (305.17)

R_f value: 0.71 (silica gel, dichloromethane)

Mass spectrum: $(M+H)^+ = 305/7$ (Cl)

1 b) 4-hydroxy-2-naphthalen-1-ylmethyl-5-nitro-2H-pyridazin-3-one



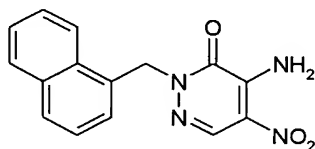
A solution of 11.04 g (160 mmol) of sodium nitrite in 40 ml of water was added to a solution of 12 g (39.3 mmol) of 4,5-dichloro-2-naphthalen-1-ylmethyl-2H-pyridazin-3-one in 120 ml of dimethylformamide and the mixture was stirred for 24 hours at 85°C. Then it was evaporated down in vacuo and the residue was stirred with a mixture of 30 ml semiconcentrated hydrochloric acid and 30 ml of ethanol, during which time the product crystallised. It was suction filtered, washed with ethanol and dried.

Yield: 81.7% of theory

$C_{15}H_{11}N_3O_4$ (297.27)

R_f value: 0.32 (silica gel, dichloromethane/ethanol 19 : 1)

1 c) 4-amino-2-naphthalen-1-ylmethyl-5-nitro-2H-pyridazin-3-one



9.4 g (31.6 mmol) of 4-hydroxy-2-naphthalen-1-ylmethyl-5-nitro-2H-pyridazin-3-one were combined with 150 ml saturated methanolic ammonia solution and heated to 130°C for 24 hours in a Roth bomb. The mixture was concentrated down to a volume of about 40 ml using the rotary evaporator, the product precipitated was suction filtered and recrystallised from tetrahydrofuran.

Yield: 53.4% of theory

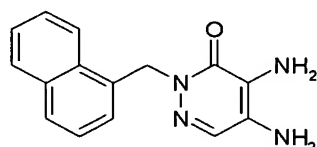
$C_{15}H_{12}N_4O_3$ (296.29)

Rf value: 0.68 (silica gel, dichloromethane/ethanol 50 : 1)

Mass spectrum: $(M + H)^+ = 297$

$(M - H)^- = 295$

1 d) 4,5-diamino-2-naphthalen-1-ylmethyl-2H-pyridazin-3-one



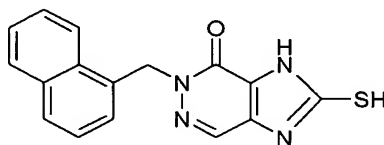
5 g (16.88 mmol) of 4-amino-2-naphthalen-1-ylmethyl-5-nitro-2H-pyridazin-3-one, dissolved in 150 ml of tetrahydrofuran, were reduced in a Parr apparatus with the addition of 250 mg of platinum oxide, at ambient temperature and under 2 atm H₂. The catalyst was filtered off, the filtrate was evaporated down and the crude product thus obtained was further processed without any more purification.

Yield: 99% of theory

C₁₅H₁₄N₄O (266.3)

Rf value: 0.14 (silica gel, dichloromethane/ethanol 19 : 1)

1 e) 2-mercapto-5-(naphthalen-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one



4.99 g (28.0 mmol) of N,N'-thiocarbonyldiimidazole were added to a solution of 4.4 g (16.5 mmol) of 4,5-diamino-2-naphthalen-1-ylmethyl-2H-pyridazin-3-one in 100 ml of tetrahydrofuran and stirred overnight at ambient temperature. Then the mixture was concentrated by evaporation in vacuo, the residue was combined with approx. 30 ml of water, made weakly acidic with hydrochloric

acid, the product precipitated was suction filtered, washed with water and dried.

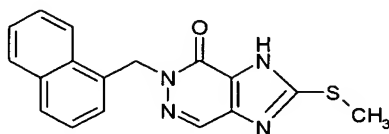
Yield: 98% of theory

$C_{16}H_{12}N_4OS$ (308.36)

Rf value: 0.22 (silica gel, dichloromethane/ethanol 19 : 1)

Mass spectrum: $(M - H)^- = 307$

1 f) 2-methylsulphonyl-5-(naphthalen-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one



2.38 g (17.2 mmol) of potassium carbonate and 1.07 ml (17.20 mmol) of iodomethane were added to a suspension of 5.3 g (17.19 mmol) of 2-mercapto-5-(naphthalen-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one in 100 ml of dichloromethane and 100 ml of methanol and stirred overnight at ambient temperature. Then the solvent was evaporated off, the residue was combined with approx. 30 ml of water, acidified with 2N hydrochloric acid, the product thus obtained was suction filtered, washed again with water and dried.

Yield: 54.1% of theory

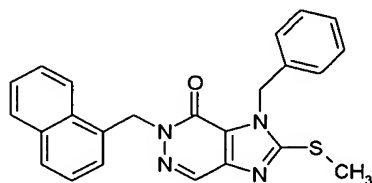
$C_{17}H_{14}N_4OS$ (322.39)

Rf value: 0.70 (silica gel, dichloromethane/ethanol 50 : 1)

Mass spectrum: $(M + H)^+ = 323$

1H -NMR spectrum (d_6 -DMSO): δ = 2.70 (s, 3H); 5.81 (s, 2H); 7.20 (dd, 1H); 7.43 (t, 1H); 7.57 (m, 2H); 7.86 (dd, 1H); 7.95 (dd, 1H); 8.29 (dd, 1H); 8.38 (s, 1H), 13.85 (broad s, 1H) ppm.

1 g) 3-benzyl-2-methylsulphanyl-5-(naphthalen-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one



A solution of 1.0 g (3.10mmol) of 2-methylsulphanyl-5-(naphthalen-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one in 15 ml of dimethylformamide was combined with 547 mg (3.20 mmol) of benzylbromide and then with 442 mg (3.20 mmol) of potassium carbonate and stirred overnight at ambient temperature. Then it was diluted with approx. 40 ml of water and extracted three times with 15 ml of ethyl acetate. The organic extracts were washed with water, dried over sodium sulphate and evaporated down. The crude product thus obtained was purified by column chromatography (silica gel; eluant: petroleum ether with 10 – 20% ethyl acetate).

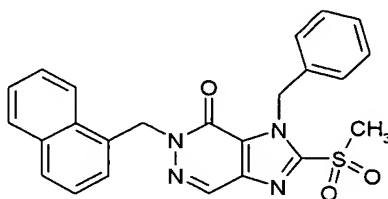
Yield: 54.7% of theory

C₂₄H₂₀N₄OS (412.52)

R_f value: 0.77 (silica gel, petroleum ether/ethyl acetate 1 : 1)

Mass spectrum: (M + H)⁺ = 413

1 h) 3-benzyl-2-methylsulphonyl-5-(naphthalen-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one



A solution of 395 mg (2.50 mmol) of potassium permanganate was added dropwise to a solution of 700 mg (1.70 mmol) of 3-benzyl-2-methylsulphanyl-5-(naphthalen-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one in 30 ml

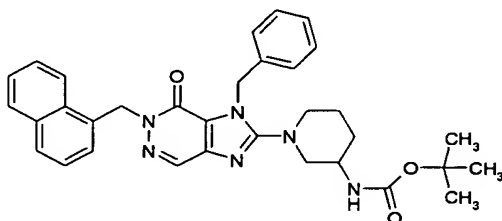
concentrated acetic acid with stirring at ambient temperature and stirring was continued for a further two hours. As the oxidation was not yet complete, a further 150 mg potassium permanganate, dissolved in 5 ml of water, were added and the mixture was again stirred for two hours. The reaction solution was then combined with 0.5 g sodium hydrogen sulphite, then diluted with approx. 40 ml of water and extracted three times with 20 ml of dichloromethane. The organic extracts were washed with 5% sodium hydrogen sulphite solution, then with water and dried over sodium sulphate. The crude product obtained after evaporation was purified by column chromatography (silica gel; eluant: dichloromethane with 1% ethanol).
Yield: 55.7% of theory

$C_{24}H_{20}N_4O_3S$ (444.52)

R_f value: 0.41 (silica gel, petroleum ether/ethyl acetate 7 : 3)

Mass spectrum: $(M + H)^+ = 445$

1 i) tert. butyl [1-(1-benzyl-6-naphthalen-1-ylmethyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminate



200 mg (0.45 mmol) of 3-benzyl-2-methylsulphonyl-5-(naphthalen-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one and 600 mg (3.0 mmol) of tert. butyl piperidin-3-yl-carbaminate were stirred together for 16 hours at 150°C under nitrogen. The reaction mixture was then dissolved in 30 ml dichloromethane, the solution was washed with 1N sodium hydroxide solution and dried over sodium sulphate. The crude product obtained after evaporation was purified by column chromatography (silica gel; eluant: dichloromethane with 1 – 2% ethanol).

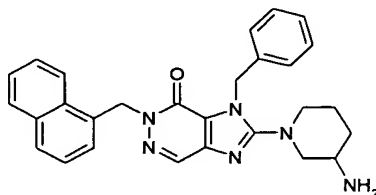
Yield: 26.6% of theory

$C_{33}H_{36}N_6O_3$ (564.69)

R_f value: 0.59 (silica gel, dichloromethane/ethanol 19 : 1)

Mass spectrum: $(M + H)^+ = 565$

1 j) 2-(3-amino-piperidin-1-yl)-3-benzyl-5-(naphthalen-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one hydrochloride



A solution of 60 mg (0.106 mmol) of tert. butyl [1-(1-benzyl-6-naphthalen-1-ylmethyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminate in 5 ml dichloromethane was combined with 0.5 ml trifluoroacetic acid and stirred for two hours at ambient temperature. The mixture was evaporated to dryness, the residue was dissolved in 5 ml dichloromethane and the solution was washed with 1N sodium hydroxide solution and water and then dried over sodium sulphate. It was again concentrated by evaporation, the residue was dissolved in a mixture of 3 ml each of diethyl ether and acetone and the hydrochloride of the product was precipitated by the dropwise addition of ethereal hydrochloric acid. This was suction filtered and dried.

Yield: 37.7% of theory

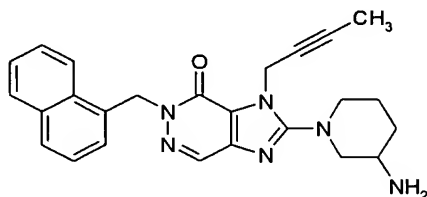
$C_{28}H_{28}N_6O \times HCl$ (501.04)

R_f value: 0.22 (silica gel, dichloromethane/ethanol 19 : 1)

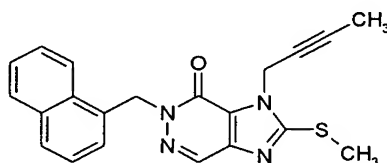
Mass spectrum: $(M + H)^+ = 465$

Example 2

2-(3-amino-piperidin-1-yl)-3-but-2-ynyl-5-(naphthalen-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one



2 a) 3-but-2-ynyl-2-methylsulphanyl-5-(naphthalen-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one



A solution of 900 mg (2.79 mmol) of 2-methylsulphanyl-5-(naphthalen-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one (Example 1f) in 15 ml of dimethylformamide was combined with 415 mg (3.0 mmol) of potassium carbonate and 399 mg (3.0 mmol) of 1-bromo-2-butyne and stirred at ambient temperature for eight hours. Then the mixture was diluted with approx. 30 ml of water and saturated with sodium chloride, whereupon the reaction product crystallised out. It was suction filtered and purified by column chromatography (silica gel, eluant: petroleum ether with 10 – 50% ethyl acetate).

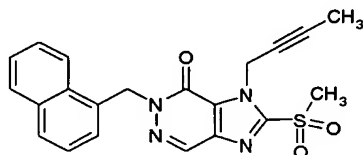
Yield: 71.7% of theory

C₂₁H₁₈N₄OS (374.47)

R_f value: 0.69 (silica gel, petroleum ether/ethyl acetate 1 : 1)

Mass spectrum: (M + H)⁺ = 375

2 b) 3-but-2-ynyl-2-methylsulphonyl-5-(naphthalen-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one



A solution of 500 mg of potassium permanganate in 20 ml of water was added dropwise to a solution of 600 mg (1.60 mmol) of 3-but-2-ynyl-2-methylsulphonyl-5-(naphthalen-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one in 30 ml glacial acetic acid, with stirring, at ambient temperature. After three hours at ambient temperature a sodium hydrogen sulphite solution was added dropwise until the reaction mixture was virtually decolourised again. Then it was diluted with approx. 50 ml of water and saturated with sodium chloride. The crude product precipitated was suction filtered and purified by column chromatography (aluminium oxide; eluant: dichloromethane).

Yield: 43.0% of theory

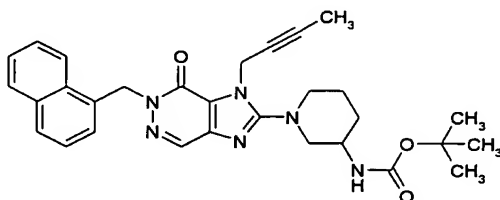
$C_{21}H_{18}N_4O_3S$ (406.47)

R_f value: 0.70 (silica gel, dichloromethane/ethanol 19 : 1)

Mass spectrum: $(M + H)^+ = 407$

¹H-NMR spectrum (d₆-DMSO): δ = 1.80 (s, 3H); 3.60 (s, 3H); 5.61 (s, 2H); 5.85 (s, 2H); 7.30 (dd, 1H); 7.45 (t, 1H); 7.58 (m, 2H); 7.90 (dd, 1H); 7.96 (dd, 1H); 8.30 (dd, 1H); 8.64 (s, 1H) ppm.

2 c) tert. butyl [1-(1-but-2-ynyl-6-naphthalen-1-ylmethyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminate



A mixture of 260 mg (0.64 mmol) of 3-but-2-ynyl-2-methylsulphonyl-5-(naphthalen-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one and 800 mg (3.99 mmol) of tert. butyl piperidin-3-yl-carbaminate was stirred for two hours at 150°C under nitrogen. After cooling it was dissolved in approx. 15 ml dichloromethane, washed with dilute ammonia solution and dried over sodium sulphate. The crude product obtained after the evaporation was purified by column chromatography (silica gel; eluant: dichloromethane with 1 – 5% ethanol) .

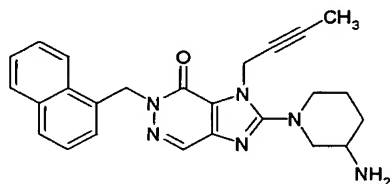
Yield: 35.6% of theory

$C_{30}H_{34}N_6O_3$ (526.64)

R_f value: 0.53 (silica gel, dichloromethane/ethanol 19 : 1)

Mass spectrum: $(M + H)^+ = 527$

2 d) 2-(3-amino-piperidin-1-yl)-3-but-2-ynyl-5-(naphthalen-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one hydrochloride



A solution of 120 mg (0.23 mmol) of tert. butyl [1-(1-but-2-ynyl-6-naphthalen-1-ylmethyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminate and 1.0 ml of trifluoroacetic acid in 10 ml dichloromethane was stirred for three hours at ambient temperature and then evaporated to dryness. The residue was dissolved in 15 ml dichloromethane, the solution was washed with 1N sodium hydroxide solution, dried over sodium sulphate and evaporated down. The crude product thus obtained was purified by column chromatography (silica gel; eluant: dichloromethane with 2 – 5% ethanol). The product was dissolved in 8 ml of ethyl acetate, and the hydrochloride was precipitated by the dropwise addition of ethereal hydrochloric acid, suction filtered and dried.

Yield: 66.3% of theory

$C_{25}H_{26}N_6O \times HCl$ (462.99)

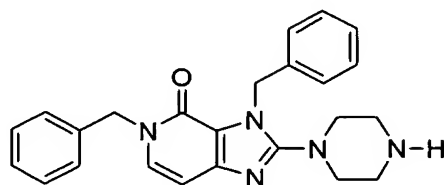
R_f value: 0.22 (silica gel, dichloromethane/ethanol 9 : 1)

Mass spectrum: (M + H)⁺ = 427

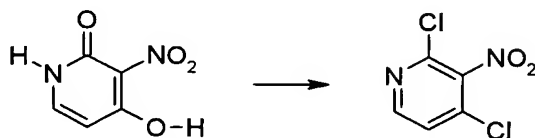
¹H-NMR spectrum (d₆-DMSO): δ = 1.69 (m, 2H); 1.80 (s, 3H); 1.93 (m, 1H); 2.07 (m, 1H); 3.20 (m, 2H); 3.40 (m, 1H); 3.52 (m, 1H); 3.73 (m, 1H); 5.19 (m, 2H); 5.80 (s, 2H); 7.22 (d, 1H); 7.45 (t, 1H); 7.57 (m, 2H); 7.88 (dd, 1H); 7.96 (d, 1H); 8.29 (d, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.40 (broad s, 3H) ppm.

Example 3

3,5-Dibenzyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-one



3 a) 2,4-dichloro-3-nitropyridine



A solution of 30.0 g (0.192 mol) 2,4-dihydroxy-3-nitropyridine in 300 ml of phosphorus oxychloride was refluxed for 50 hours, then approx. 200 ml of phosphorus oxychloride was distilled off and the residue was decomposed with ice water (approx. 300 ml). The dark solution thus obtained was extracted twice with 150 ml of ethyl acetate, the organic phases were washed with saturated sodium chloride solution, dried and evaporated down. The crude product thus obtained was purified by column chromatography (silica gel, eluant: dichloromethane).

Yield: 75% of theory.

R_f value: 0.88 (silica gel, dichloromethane/ethanol = 9:1)

Mass spectrum: M⁺ = 192/4/6

3 b) 4-amino-2-chloro-3-nitropyridine



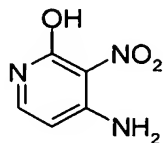
A solution of 28.0 g (0.193 mol) of 2,4-dichloro-3-nitropyridine in 300 ml of ammonia-saturated ethanol was stirred for four days at ambient temperature, then evaporated to dryness and the crude product thus obtained was purified by column chromatography (silica gel, eluant: dichloromethane with 0 – 5 % ethanol).

Yield: 71% of theory.

$C_5H_4ClN_3O_2$ (173.56)

Mass spectrum: $(M + H)^+ = 174/6$

3 c) 4-amino-2-hydroxy-3-nitropyridine



A solution of 18.0 g (104 mmol) of 4-amino-2-chloro-3-nitropyridine in 120 ml dimethylsulphoxide and 30 ml of water was stirred for four hours at 130°C. The solution was then cooled and left to stand overnight while cooling with ice. The product that crystallised out was suction filtered, washed with a little water and dried at 50°C.

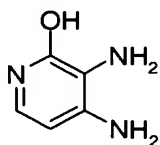
Yield: 69% of theory.

$C_5H_5N_3O_3$ (155.11)

Mass spectrum: $(M + H)^+ = 156$

$(M-H)^- = 154$

3 d) 3,4-diamino-2-hydroxypyridine



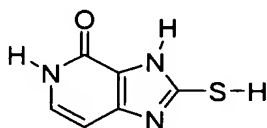
11.0 g (71 mmol) of 4-amino-2-hydroxy-3-nitropyridine were dissolved in 150 ml of dimethylformamide and reduced by catalytic hydrogenation at ambient temperature (Pd/C 10%).

Yield: 83% of theory.

C₅H₇N₃O (125.13)

Mass spectrum: (M + H)⁺ = 126

3 e) 2-Mercapto-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-one



A suspension of 5.0 g (39.96 mmol) of 3,4-diamino-2-hydroxypyridine and 12.82 g (80.0 mmol) of potassium-ethyl xanthogenate in 100 ml of ethanol was refluxed for three hours. The mixture was then cooled to ambient temperature and combined with approx. 20 ml of diethyl ether. The precipitated product was filtered off, washed with approx. 10 ml of diethyl ether, dried, dissolved in approx. 30 ml of water and this solution was acidified with concentrated hydrochloric acid. The product precipitated was suction filtered, washed with 15 ml of water and dried at 50°C.

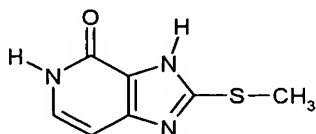
Yield: 82% of theory.

C₆H₅N₃OS (167.19)

Mass spectrum: (M + H)⁺ = 168

(M – H)[–] = 166

3 f) 2-methylmercapto-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-one



4.38 g (31.7 mmol) of potassium carbonate and 1.97 ml (31.7 mmol) of methyl iodide were added to a suspension of 5.30 g (31.7 mmol) of 2-mercapto-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-one in 100 ml dichloromethane and 50 ml of methanol and the mixture was stirred overnight at ambient temperature. Then a further 15 ml of methanol were added and undissolved ingredients were filtered off. The filtrate was concentrated by evaporation and the crude product thus obtained was purified by column chromatography (silica gel, eluant: dichloromethane with 5-25% ethanol).

Yield: 96% of theory.

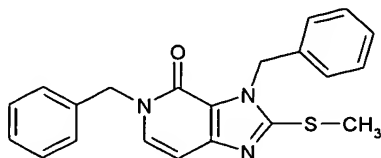
$C_7H_7N_3OS$ (181.22)

R_f value: 0.53 (silica gel, dichloromethane/ethanol 9 : 1)

Mass spectrum: $(M + H)^+ = 182$

¹H-NMR spectrum (d_6 -DMSO): $\delta = 2.62$ (s, 3H); 6.40 (broad s, 1H); 7.03 (d, 1H); 11.12 (broad s, 1H); 12.95 (broad d, 1H) ppm.

3 g) 3,5-dibenzyl-2-methylmercapto-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-one



553 mg (4.0 mmol) of potassium carbonate and 0.48 ml (4.0 mmol) of benzyl bromide were added to a solution of 362 mg (2.0 mmol) of 2-methylmercapto-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-one in 5.0 ml of dimethylformamide and this mixture was stirred for three hours at ambient temperature. Then it was diluted with 10 ml of water and extracted three times with 10 ml of ethyl

acetate. The organic extracts were dried and evaporated down, the crude product thus obtained was purified by column chromatography (silica gel, eluant: dichloromethane with 0-3% ethanol).

Yield: 26% of theory.

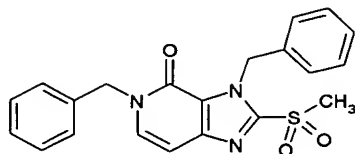
$C_{21}H_{19}N_3OS$ (361.47)

R_f value: 0.62 (silica gel, dichloromethane/ethanol 19 : 1)

Mass spectrum: $(M + H)^+ = 362$

¹H-NMR spectrum (d₆-DMSO): δ = 2.67 (s, 3H); 5.21 (s, 2H); 5.62 (s, 2H); 6.63 (d, 1H); 7.20 – 7.37 (m, 10 H); 7.56 (d, 1H) ppm.

3 h) 3,5-dibenzyl-2-methanesulphonyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-one



A solution of 190 mg (1.10 mmol) of 3-chloro-peroxybenzoic acid in 5 ml dichloromethane was added dropwise to a solution of 181 mg (0.50 mmol) of 3,5-dibenzyl-2-methylmercapto-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-one in 10 ml of dichloromethane at ambient temperature with stirring. After the addition had ended the reaction mixture was stirred for a further 30 minutes, then extracted with approx. 25 ml of 5% sodium hydrogen carbonate solution, the organic phase was separated off, dried over sodium sulphate and concentrated by evaporation. The crude product thus obtained, which contained approx. 20% of the methanesulphonyl compound, was further processed without any more purification.

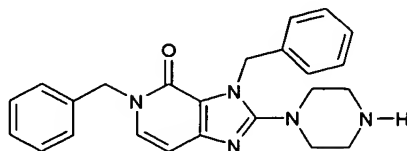
Yield: approx. 75% of theory

$C_{21}H_{19}N_3O_3S$ (393.47)

R_f value: 0.66 (silica gel, dichloromethane/ethanol 19 : 1)

Mass spectrum: $(M + H)^+ = 394$

3 i) 3,5-Dibenzyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-one



660 mg (11 mmol) of glacial acetic acid were added dropwise to 860 mg (10 mmol) of piperazine with cooling, then 180 mg of 3,5-dibenzyl-2-methanesulphonyl-3,5-dihydro-[imidazo4,5-c]pyridin-4-one (crude product from Example 3 h) were added and the mixture was stirred for 24 hours at 150°C. After cooling approx. 10 ml of water were added, the mixture was made alkaline with concentrated ammonia solution and the mixture was extracted three times with 5 ml of dichloromethane. The extracts were dried over sodium sulphate and concentrated by evaporation. The crude product thus obtained was purified by column chromatography (silica gel; eluant: petroleum ether with 20 – 60% ethyl acetate).

Yield: 5.5% of theory

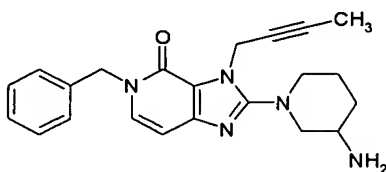
$C_{24}H_{25}N_5O$ (399.50)

R_f value: 0.28 (silica gel, petroleum ether/ethyl acetate 7 : 3)

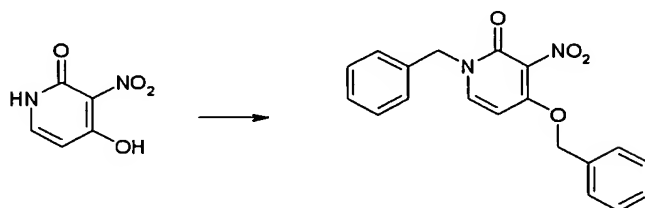
Mass spectrum: $(M + H)^+ = 400$

Example 4

2-(3-amino-piperidin-1-yl)-5-benzyl-3-but-2-ynyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-one



4 a) 1-benzyl-4-benzyloxy-3-nitro-pyridin-2-one



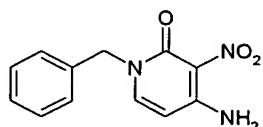
A solution of 4.68 g (30 mmol) of 2,4-dihydroxy-3-nitro-pyridine in 100 ml of dimethylformamide was combined batchwise at ambient temperature with 2.88 g (60 mmol) of a 50% suspension of sodium hydride in paraffin oil and stirred for 15 minutes. Then 8.91 ml (75 mmol) of benzylbromide were added and the mixture was stirred for 24 hours at 80°C. The solution was then carefully stirred into approx. 250 ml of water and extracted three times with 70 ml of ethyl acetate. The extracts were washed with saturated sodium chloride solution, dried and evaporated down in vacuo. The residue was triturated with diethyl ether, suction filtered and dried. The product thus obtained was further processed without any purification.

Yield: 59% of theory.

$C_{19}H_{16}N_2O_4$ (336.35)

Mass spectrum: $(M+H)^+ = 337$

4 b) 4-amino-1-benzyl-3-nitro-pyridin-2-one



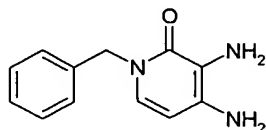
20 ml of a saturated ethanolic ammonia solution were added to a solution of 5.5 g (16.3 mmol) of 1-benzyl-4-benzyloxy-3-nitro-pyridin-2-one in 50 ml dichloromethane and stirred for 3 days at ambient temperature in the sealed flask. The solution was evaporated to dryness, the residue was triturated with diethyl ether, suction filtered and dried.

Yield: 97% of theory.

$C_{12}H_{11}N_3O_3$ (245.24)

Rf value: 0.31 (silica gel; dichloromethane / ethanol 19 : 1)

4 c) 1-benzyl-3,4-diamino-pyridin-2-one

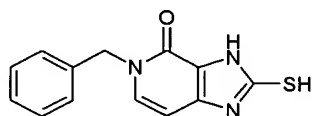


3.9 g (15.9 mmol) of 4-amino-1-benzyl-3-nitro-pyridin-2-one, dissolved in 250 ml of tetrahydrofuran, were hydrogenated over platinum oxide at 50 psi of H_2 pressure and at ambient temperature. After the catalyst had been filtered off the filtrate was concentrated by evaporation and the residue was further processed in crude form.

Yield: 99% of theory.

$C_{12}H_{13}N_3O$ (215.26)

4 d) 5-benzyl-2-mercapto-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-one



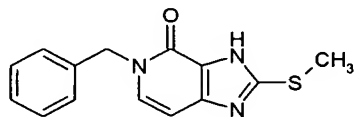
A solution of 3.40 g (15.8 mmol) of 1-benzyl-3,4-diamino-pyridin-2-one and 4.99 g (28.0 mmol) of N,N'-thiocarbonyl-diimidazole in 200 ml of tetrahydrofuran was stirred overnight at ambient temperature, then concentrated by evaporation, the residue was combined with approx. 50 ml of water, adjusted to pH 7 with 2N hydrochloric acid and this solution was stirred for approx. 30 minutes at ambient temperature. The product precipitated was suction filtered, washed with approx. 50 ml of water and dried at 50°C.

Yield: 98% of theory.

$C_{13}H_{11}N_3OS$ (257.32)

Rf value: 0.45 (silica gel; dichloromethane / ethanol 9 : 1)

4 e) 5-benzyl-2-methylsulphanyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-one



4.0 g (15.55 mmol) of 5-benzyl-2-mercapto-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-one were suspended in a mixture of 100 ml of dichloromethane and 50 ml of methanol, then 2.15 g (15.55 mmol) of potassium carbonate and 0.97 ml (15.55 mmol) of iodomethane were added and the mixture was stirred for 1 hour at ambient temperature. Then it was filtered, the filtrate was evaporated down and the residue was further reacted in its crude form.

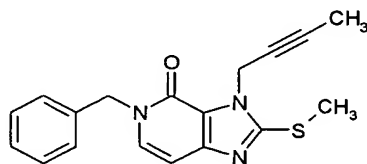
Yield: 94% of theory.

C₁₄H₁₃N₃OS (271.34)

R_f value: 0.49 (silica gel; dichloromethane / ethanol 9 : 1)

Mass spectrum: (M+H)⁺ = 272

4 f) 5-benzyl-3-but-2-ynyl-2-methylsulphanyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-one



2.07 g (15.0 mmol) of potassium carbonate were added to a solution of 4.0 g (14.7 mmol) of 5-benzyl-2-methylsulphanyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-one and 1.31 ml (15.0 mmol) of 1-bromo-2-butyne in 100 ml of dimethylformamide and stirred for one hour at ambient temperature. Then approx. 200 ml of saturated sodium chloride solution were added and the mixture was extracted three times with 50 ml of ethyl acetate. The extracts were washed with saturated sodium chloride solution, dried over sodium sulphate and evaporated down. The crude product thus obtained was purified

by column chromatography (silica gel; eluant: dichloromethane with 0 – 2% ethanol).

Yield: 48% of theory.

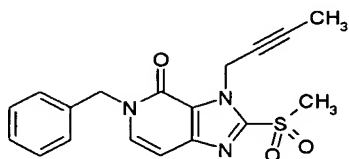
$C_{18}H_{17}N_3OS$ (323.42)

Rf value: 0.71 (silica gel; dichloromethane / ethanol 9 : 1)

1H -NMR spectrum (d_6 -DMSO): δ = 1.78 (s, 3H); 2.70 (s, 3H); 5.18 (s, 2H); 5.23 (s, 2H); 6.61 (d, 1H); 7.23 – 7.38 (m, 5H); 7.53 (d, 1H) ppm.

Mass spectrum: $(M+H)^+ = 324$

4 g) 5-benzyl-3-but-2-ynyl-2-methylsulphonyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-one



A solution of 316 mg (2.0 mmol) of potassium permanganate in 10 ml of water was slowly added dropwise with stirring to a solution of 400 mg (1.24 mmol) of 5-benzyl-3-but-2-ynyl-2-methylsulphonyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-one in 10 ml of concentrated acetic acid. After three hours at ambient temperature 400 mg of sodium bisulphite ($Na_2S_2O_5$) were added and the mixture was diluted with approx. 30 ml of water. It was extracted five times with 30 ml of dichloromethane, the extracts were dried over sodium sulphate and evaporated down. The product thus obtained was further reacted without purification.

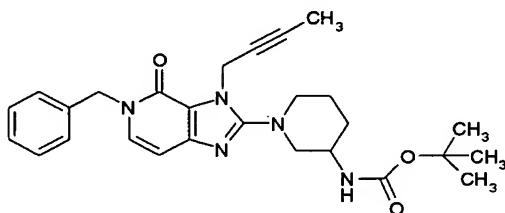
Yield: 50% of theory.

$C_{18}H_{17}N_3O_3S$ (355.42)

Rf value: 0.40 (silica gel; dichloromethane / ethanol 19 : 1)

Mass spectrum: $(M+H)^+ = 356$

4 h) tert-butyl [1-(5-benzyl-3-but-2-ynyl-4-oxo-4,5-dihydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminate



A mixture of 220 mg (0.62 mmol) of 5-benzyl-3-but-2-ynyl-2-methylsulphonyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-one and 781.1 mg (3.90 mmol) of tert-butyl piperidin-3-yl-carbaminate was heated to 170°C under nitrogen for 5 hours. After cooling to ambient temperature the crude product thus obtained was purified by column chromatography (silica gel; eluant: dichloromethane with 0 – 3% ethanol).

Yield: 23% of theory

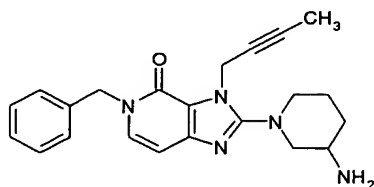
C₂₇H₃₃N₅O₃ (475.60)

R_f value: 0.32 (silica gel; dichloromethane / ethanol 19 : 1)

Mass spectrum: M⁺ = 475

(M + H)⁺ = 476

4 i) 2-(3-amino-piperidin-1-yl)-5-benzyl-3-but-2-ynyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-one



A solution of 70.0 mg (0.147 mmol) of tert-butyl [1-(5-benzyl-3-but-2-ynyl-4-oxo-4,5-dihydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminate and 0.5 ml trifluoroacetic acid in 3.0 ml dichloromethane was stirred for one hour at ambient temperature. The mixture was then concentrated by evaporation in vacuo and the residue was dissolved in approx. 5 ml dichloromethane. This

solution was washed with approx. 5 ml of 1N sodium hydroxide solution, then dried over sodium sulphate and concentrated by evaporation. The residue was dissolved in approx. 3 ml of ethyl acetate, and the product was precipitated as the hydrochloride by the dropwise addition of ethereal hydrochloric acid, suction filtered and dried.

Yield: 41% of theory.

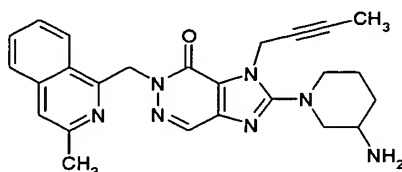
$C_{22}H_{25}N_5O \times HCl$ (411.94)

Rf value: 0.22 (silica gel; dichloromethane / ethanol 9 : 1)

Mass spectrum: $M^+ = 375$
 $(M + H)^+ = 376$

Example 7

2-(3-amino-piperidin-1-yl)-3-but-2-ynyl-5-(3-methyl-isoquinolin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one



Prepared analogously to Example 1j from tert-butyl {1-[1-but-2-ynyl-6-(3-methyl-isoquinolin-1-ylmethyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]-piperidin-3-yl}-carbaminate and trifluoroacetic acid in dichloromethane.

Yield: 57% of theory.

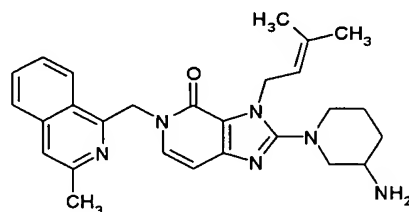
$C_{25}H_{27}N_7O \times HCl$ (477.99)

Rf value: 0.13 (silica gel; dichloromethane / ethanol 9 : 1)

Mass spectrum: $(M + H)^+ = 442$

Example 86

2-(3-amino-piperidin-1-yl)-3-(3-methyl-but-2-enyl)-5-(3-methyl-isoquinolin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-one



Prepared analogously to Example 1j by cleaving the Boc protective group with trifluoroacetic acid in dichloromethane.

Yield: 84% of theory.

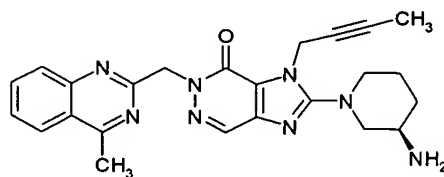
C₂₇H₃₂N₆O (456.59)

Mass spectrum: (M + H)⁺ = 457

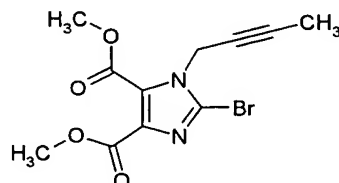
¹H-NMR spectrum (d₆-DMSO): δ = 1.11 – 1.25 (m, 1H); 1.57 – 1.90 (m, 9H); 2.50 – 2.65 (m, 1H); 2.75 – 2.88 (m, 2H); 3.25 – 3.45 (m, 2H); 4.81 (d, 2H); 5.33 (t, 1H); 5.78 (s, 2H); 6.48 (d, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.58 – 7.65 (m, 2H); 7.72 (t, 1H); 7.89 (d, 1H); 8.40 (d, 1H) ppm.

Example 136

2-(3-amino-piperidin-1-yl)-3-but-2-ynyl-5-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro[4,5-d]pyridazin-4-one



136 a) dimethyl 2-bromo-1-but-2-ynyl-1*H*-imidazole-4,5-dicarboxylate



A solution of 15.0 g (57.0 mmol) of dimethyl 2-bromo-imidazole-4,5-dicarboxylate, 5.15 ml (57.0 mmol) of 1-bromo-2-butyne and 50 ml of *N,N*-diisopropylethylamine in 280 ml of tetrahydrofuran was refluxed for one hour. The mixture was concentrated by evaporation, the residue combined with approx. 100 ml of water and extracted three times with 70 ml of ethyl acetate. The extracts were washed with 50 ml of water, dried and evaporated down. The crude product thus obtained was purified by column chromatography (silica gel; eluant: dichloromethane with 0 – 2% ethanol).

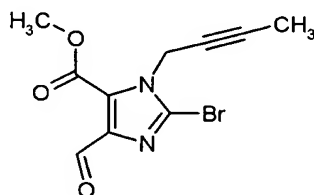
Yield: 75% of theory.

$C_{11}H_{11}BrN_2O_4$ (315.13)

R_f value: 0.82 (silica gel; dichloromethane / ethanol 9 : 1)

Mass spectrum: $(M + H)^+ = 315/317$

136 b) methyl 2-bromo-3-but-2-ynyl-5-formyl-3*H*-imidazol-4-carboxylate



43 ml (43 mmol) of a 1 molar solution of diisobutyl-aluminium hydride in tetrahydrofuran within 20 minutes were added dropwise to a solution of 13.5 g (42.84 mmol) of dimethyl 2-bromo-1-but-2-ynyl-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxylate in 220 ml of tetrahydrofuran under an argon atmosphere at -70°C. The mixture was stirred for a further 4 hours at -70°C, then 20 ml of a mixture of

1M hydrochloric acid and tetrahydrofuran were added dropwise. After heating to ambient temperature approx. 200 ml of water were added and the mixture was extracted three times with 70 ml of ethyl acetate. The extracts were dried and evaporated down, and the crude product thus obtained was purified by column chromatography (silica gel; eluant: petroleum ether with 20 – 50% ethyl acetate).

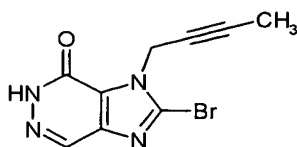
Yield: 52% of theory.

$C_{10}H_9BrN_2O_3$ (285.10)

Mass spectrum: $(M+H)^+ = 285/287$

1H -NMR spectrum (d_6 -DMSO): $\delta = 1.80$ (s, 3H); 3.93 (s, 3H); 5.11 (s, 2H); 10.12 (s, 1H) ppm.

136 c) 2-bromo-3-but-2-ynyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one



0.31 ml of hydrazine hydrate (99%, 6.31 mmol), dissolved in 1 ml of ethanol, were added dropwise at ambient temperature to a solution of 1.80 g (6.31 mmol) of methyl 2-bromo-3-but-2-ynyl-5-formyl-3*H*-imidazol-4-carboxylate in 25 ml of ethanol. Five minutes later, 1.5 ml of concentrated acetic acid were added and the mixture was refluxed for 30 minutes. After cooling the precipitated solid was suction filtered, washed with 10 ml of ethanol and 20 ml of diethyl ether and dried.

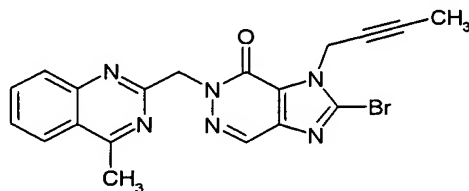
Yield: 74% of theory.

$C_9H_7BrN_4O$ (267.09)

Mass spectrum: $(M+H)^+ = 267/269$

1H -NMR spectrum (d_6 -DMSO): $\delta = 1.80$ (s, 3H); 5.28 (s, 2H); 8.38 (s, 1H); 12.99 (s, 1H) ppm.

136 d) 2-bromo-3-but-2-ynyl-5-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one

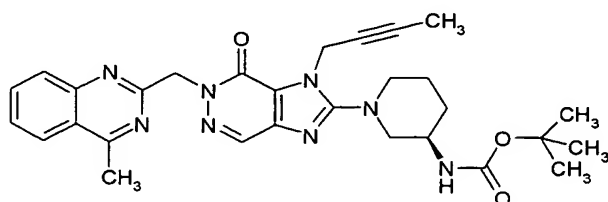


489 mg (1.5 mmol) of caesium carbonate were added to a solution of 300 mg (1.12 mmol) of 2-bromo-3-but-2-ynyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one and 260.1 mg (1.35 mmol) of 2-chloromethyl-4-methyl-quinazoline in 4.0 ml of dimethylformamide and this mixture was stirred for 2 hours under an argon atmosphere at 80°C. Then it was diluted with 10 ml of water and stirred for 30 minutes at ambient temperature. The crude product precipitated was suction filtered and purified by column chromatography (silica gel; eluant: petroleum ether with 20 – 50% ethyl acetate).

Yield: 51% of theory.

C₁₉H₁₅BrN₆O (423.28)

136 e) tert-butyl {1-[1-but-2-ynyl-6-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]-piperidin-3-yl}-carbaminate



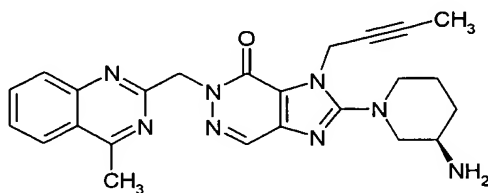
A solution of 240 mg (0.567 mmol) of 2-bromo-3-but-2-ynyl-5-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one and 140.2 mg (0.70 mmol) of tert-butyl piperidin-3-yl-carbaminate in 4 ml of dimethylsulphoxide was combined with 95 mg (0.9 mmol) of sodium carbonate and stirred for 3 hours at 80°C. Then another 50 mg of tert-butyl

piperidin-3-yl-carbaminate were added and the mixture was stirred for a further 2 hours at 80°C. After cooling to ambient temperature it was combined with 10 ml of water and stirred for 30 minutes. The product precipitated was suction filtered, washed with 5 ml of water and dried.

Yield: 81% of theory.

C₂₉H₃₄N₈O₃ (542.65)

136 f) 2-(3-amino-piperidin-1-yl)-3-but-2-ynyl-5-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro[4,5-d]pyridazin-4-one



Prepared analogously to 1j from 240 mg (0.442 mmol) of tert-butyl {1-[1-but-2-ynyl-6-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]-piperidin-3-yl}-carbaminate with trifluoroacetic acid in dichloromethane.

Yield: 56% of theory.

C₂₄H₂₆N₈O (442.53)

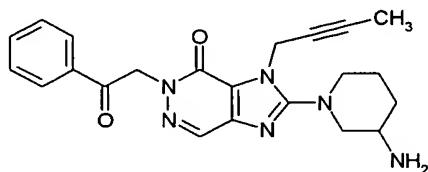
R_f value: 0.42 (silica gel; dichloromethane / ethanol 9 : 1 with the addition of 1 drop of conc. ammonia solution)

Mass spectrum: (M+H)⁺ = 443

¹H-NMR spectrum (d₆-DMSO): δ = 1.23 – 1.37 (m, 1H); 1.60 – 1.95 (m, 6H); 2.75 – 3.10 (m, 6H); 3.58 – 3.72 (m, 2H); 5.10 (s, 2H); 5.61 (s, 2H); 7.70 (t, 1H); 7.82 (d, 1H); 7.93 (t, 1H); 8.28 (d, 1H); 8.30 (s, 1H); ppm (exchangeable protons not visible).

Example 178

2-(3-amino-piperidin-1-yl)-3-but-2-ynyl-5-(2-oxo-2-phenyl-ethyl)-3,5-dihydro[4,5-d]pyridazin-4-one



Prepared analogously to Example 1j by cleaving the Boc protective group with trifluoroacetic acid in dichloromethane.

Yield: 79% of theory.

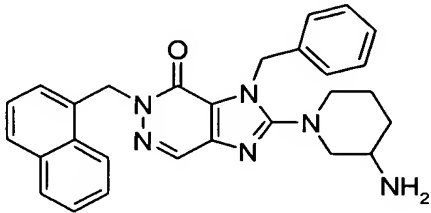
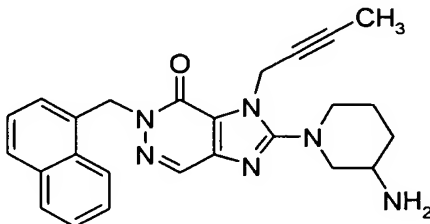
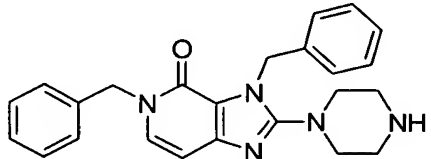
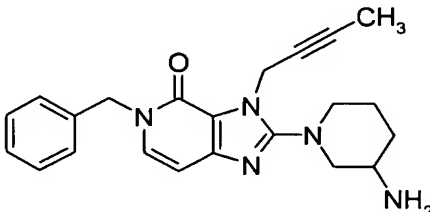
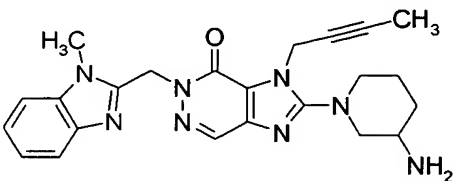
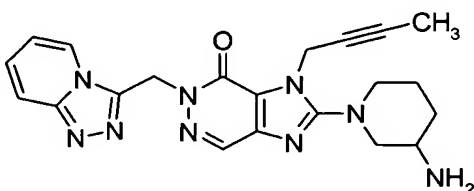
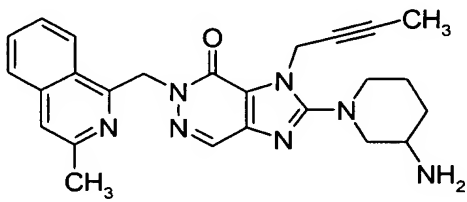
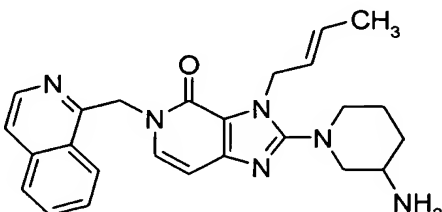
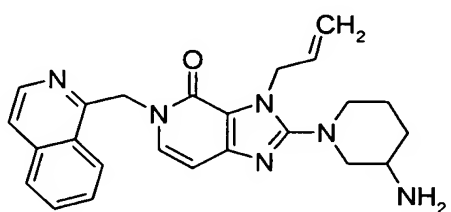
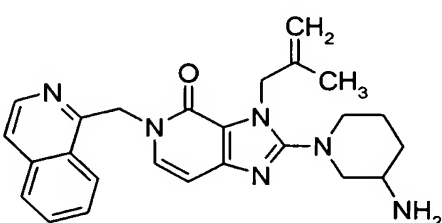
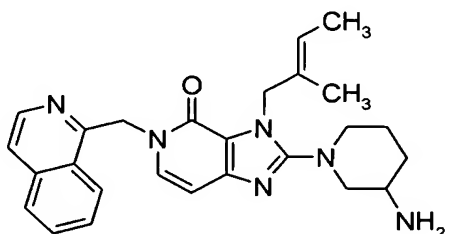
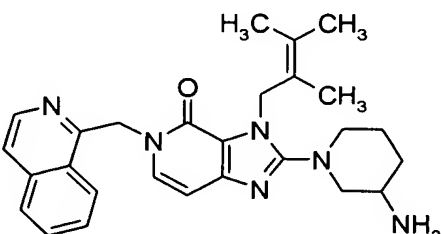
$C_{23}H_{28}N_6O_2$ (420.51)

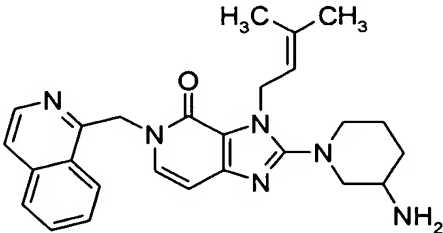
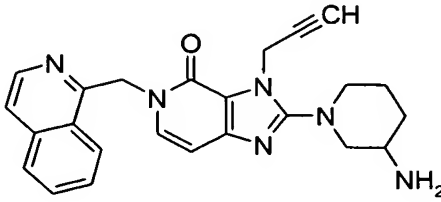
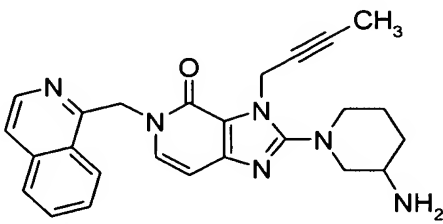
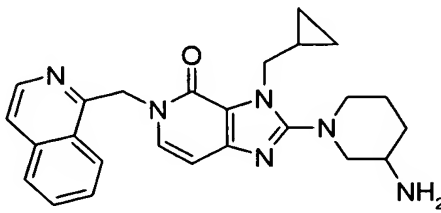
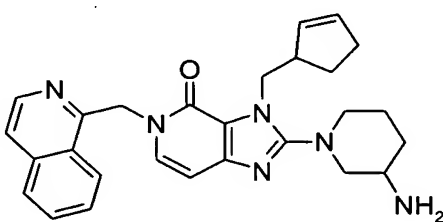
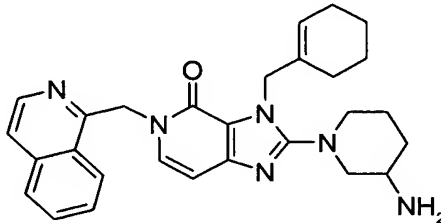
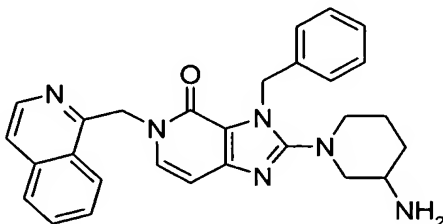
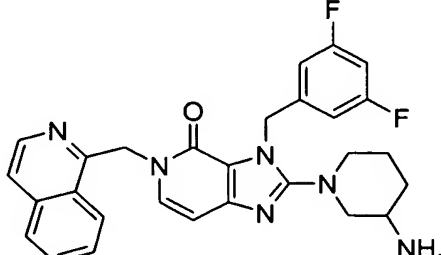
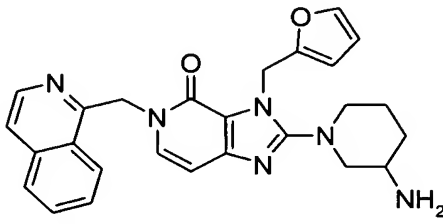
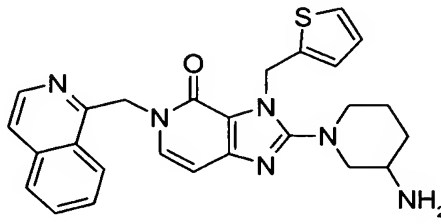
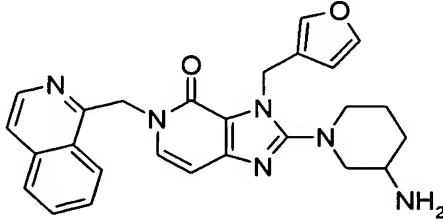
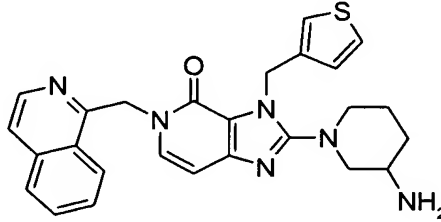
Mass spectrum: $(M+H)^+ = 421$

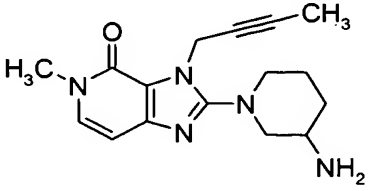
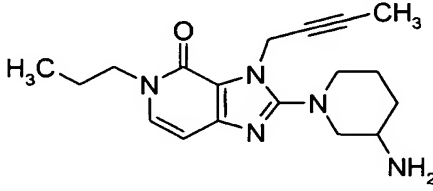
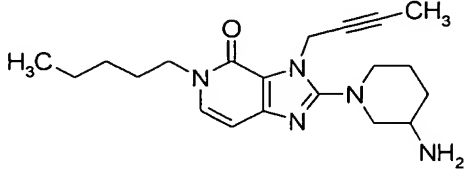
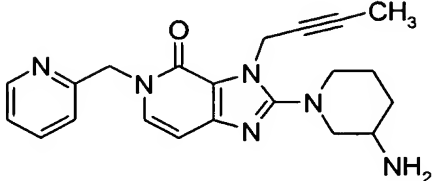
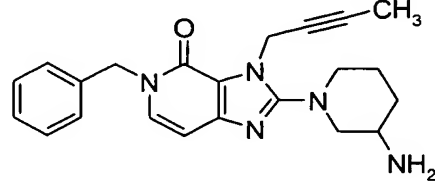
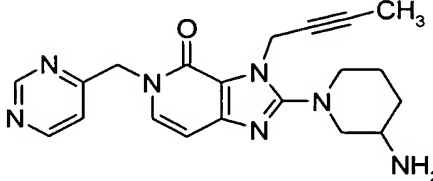
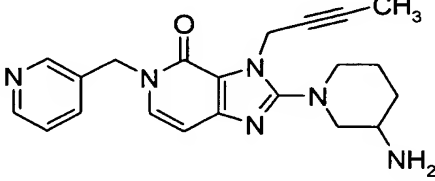
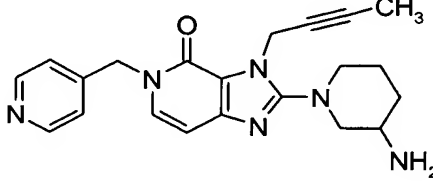
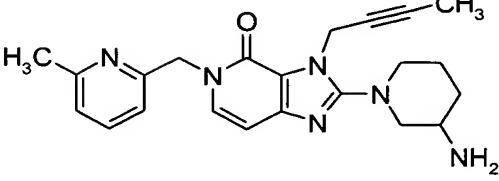
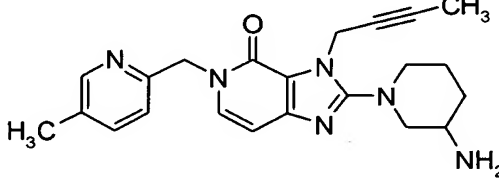
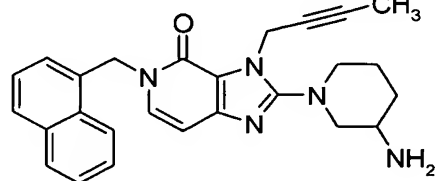
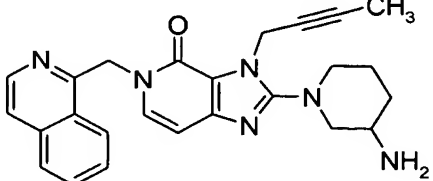
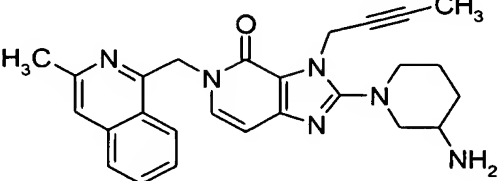
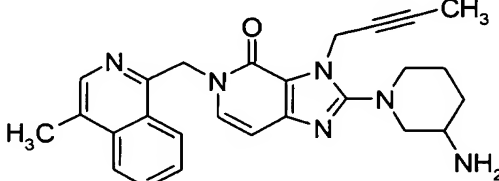
1H -NMR spectrum (d_6 -DMSO): $\delta = 1.16 - 1.27$ (m, 1H); $1.60 - 1.95$ (m, 9H); 2.65 (dd, 1H); 2.88 (m, 2H); $3.35 - 3.54$ (m, 2H); 4.87 (d, 2H); 5.33 (t, 1H); 5.70 (s, 2H); 7.60 (t, 2H); 7.72 (t, 1H); 8.07 (d, 2H); 8.30 (s, 1H) ppm.

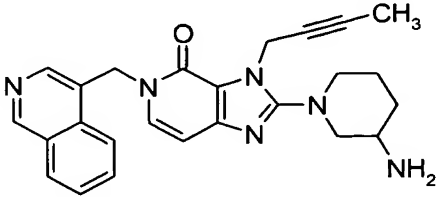
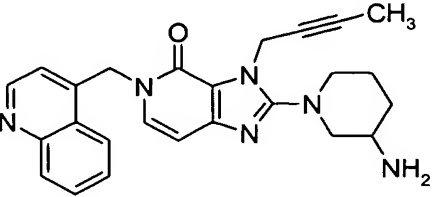
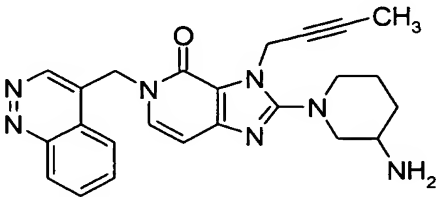
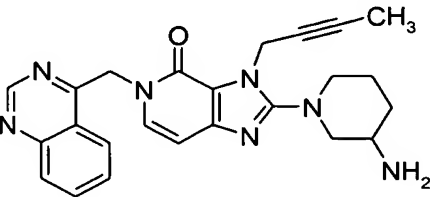
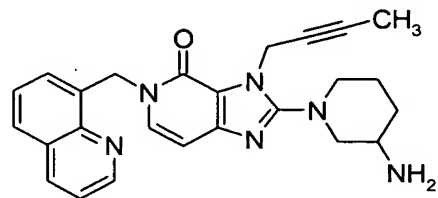
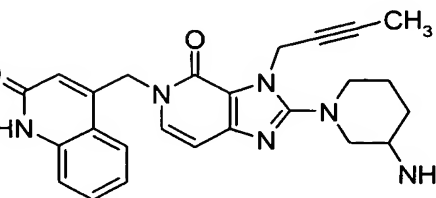
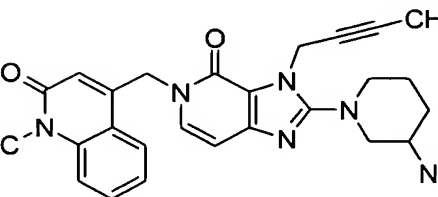
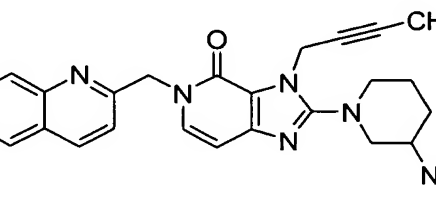
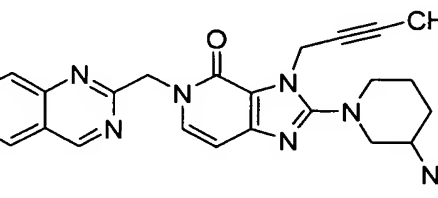
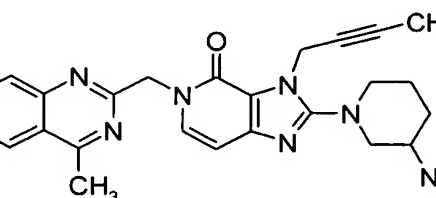
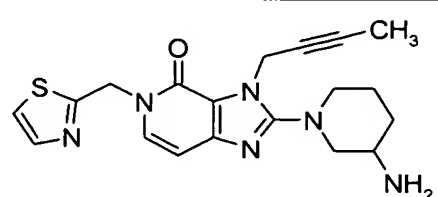
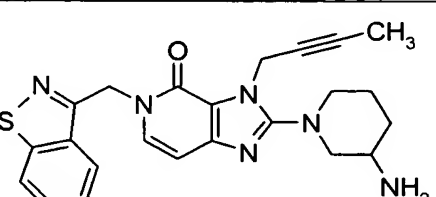
The following compounds may be prepared analogously to the foregoing

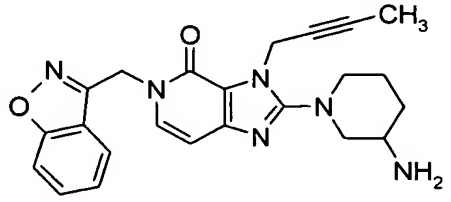
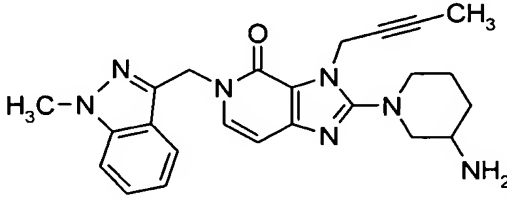
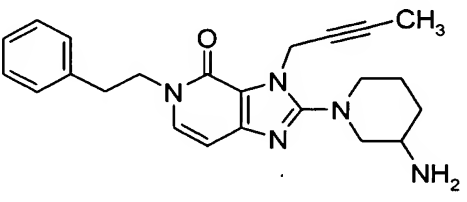
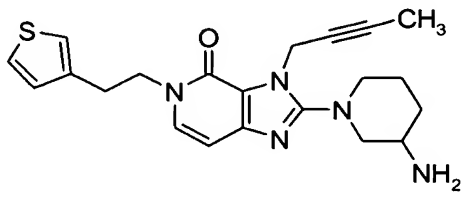
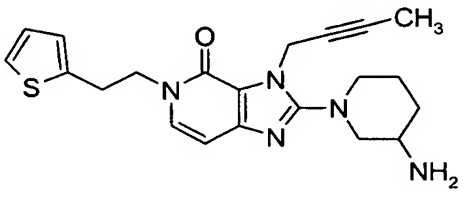
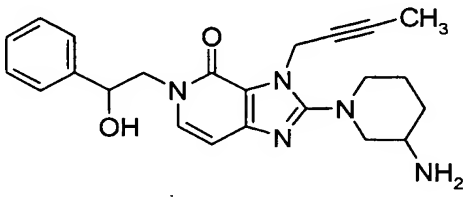
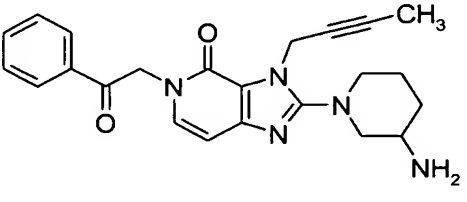
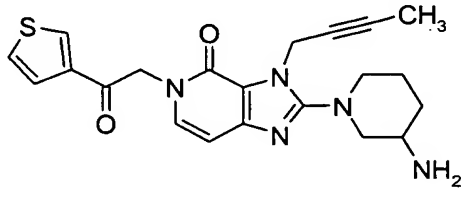
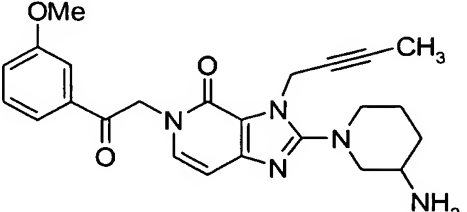
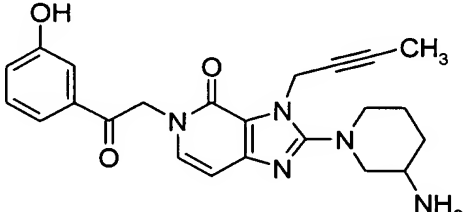
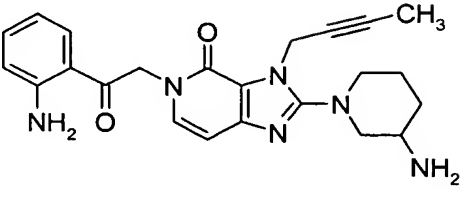
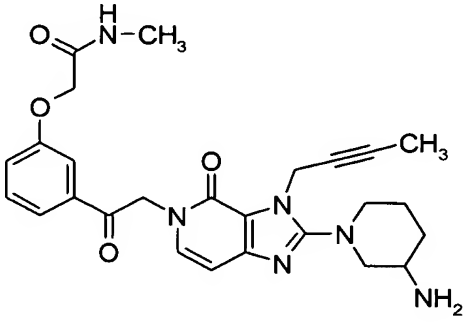
Examples and other methods known from the literature:

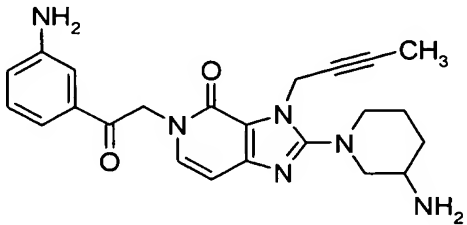
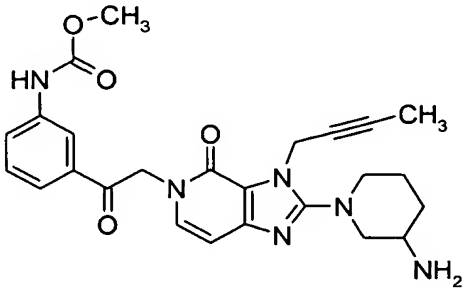
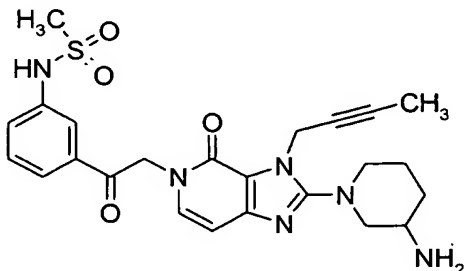
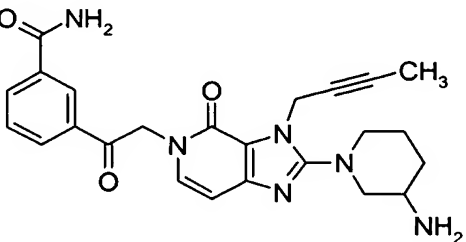
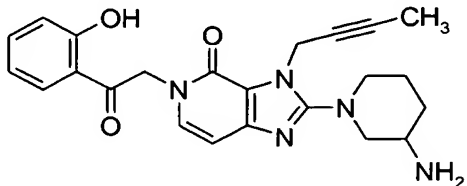
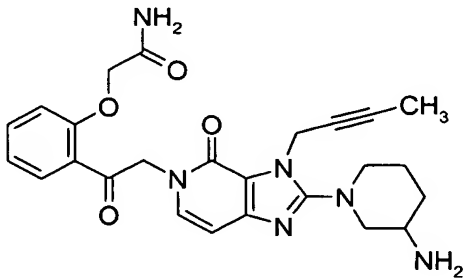
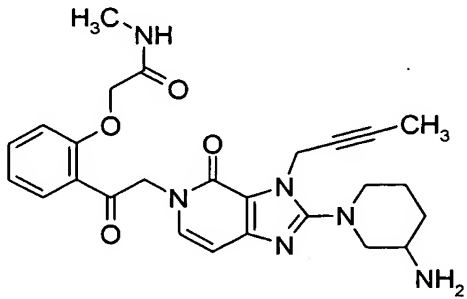
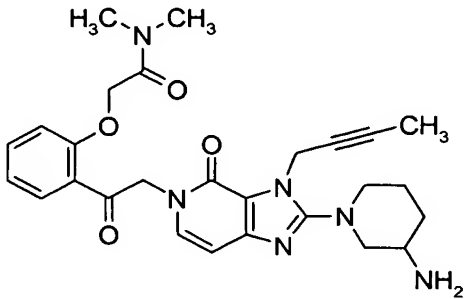
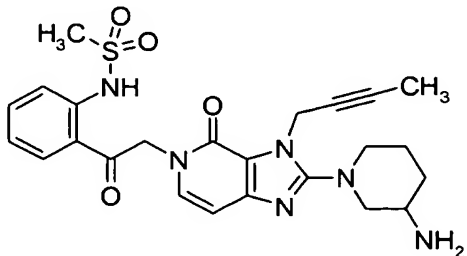
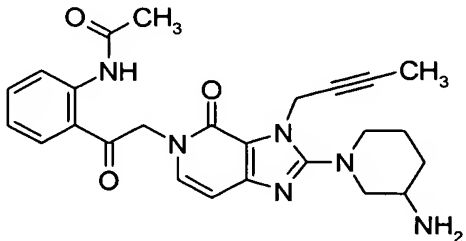
Ex.	Structure	Ex.	Structure
(1)		(2)	
(3)		(4)	
(5)		(6)	
(7)		(8)	
(9)		(10)	
(11)		(12)	

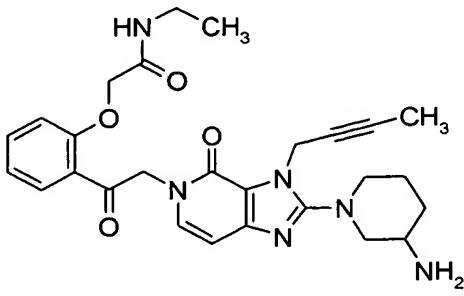
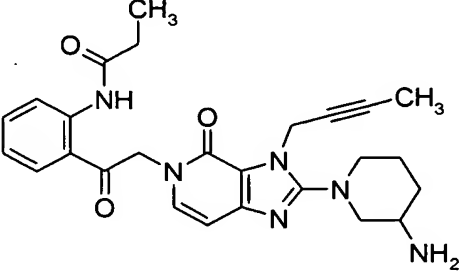
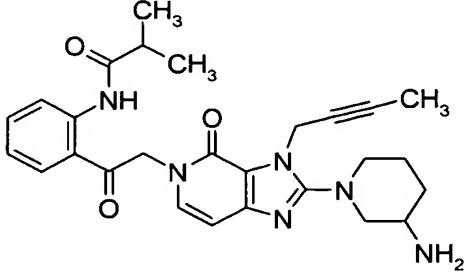
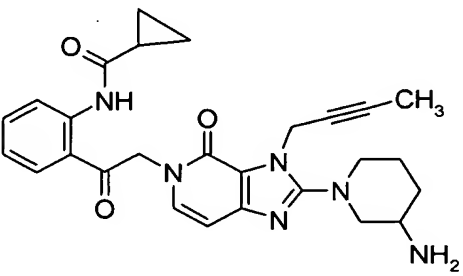
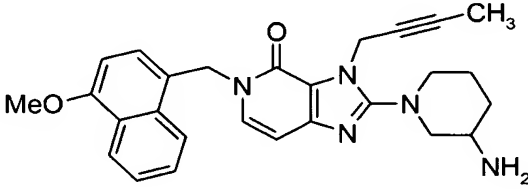
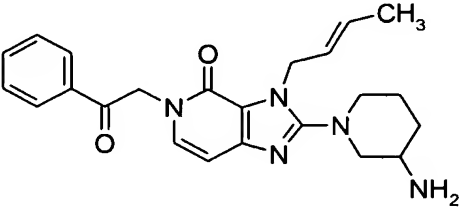
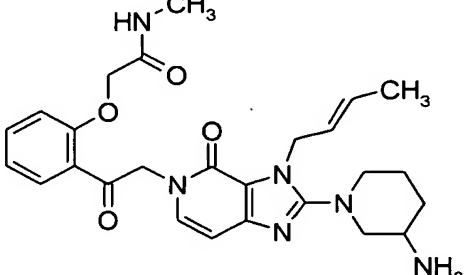
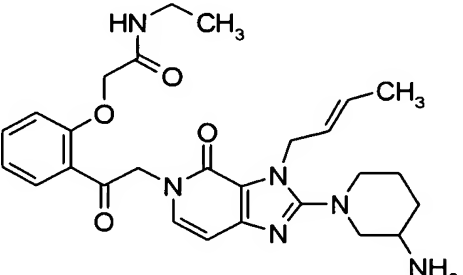
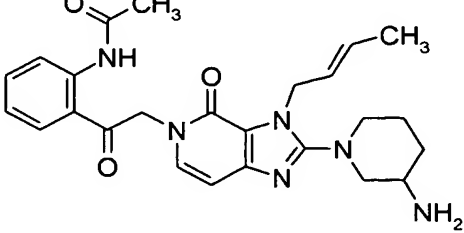
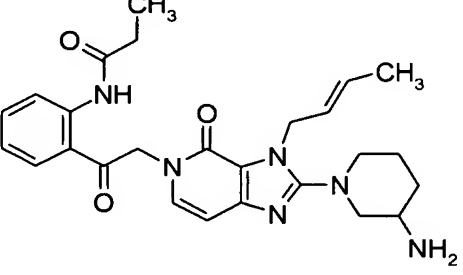
(13)		(14)	
(15)		(16)	
(17)		(18)	
(19)		(20)	
(21)		(22)	
(23)		(24)	

(25)		(26)	
(27)		(28)	
(29)		(30)	
(31)		(32)	
(33)		(34)	
(35)		(36)	
(37)		(38)	

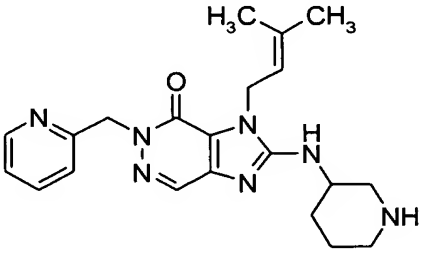
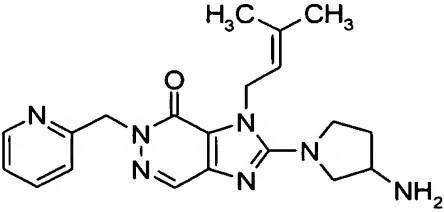
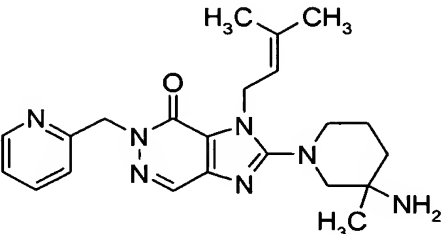
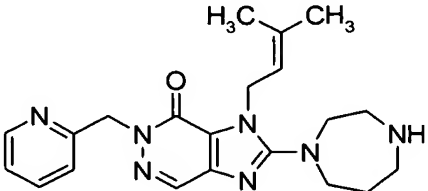
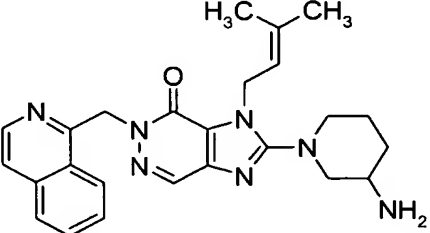
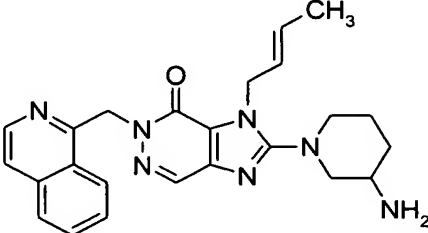
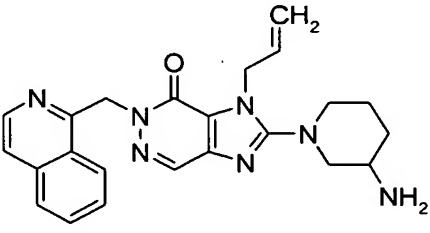
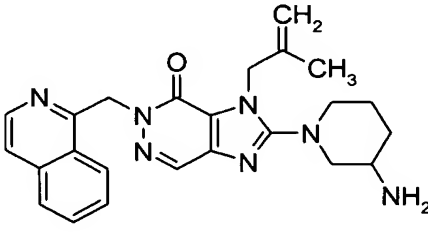
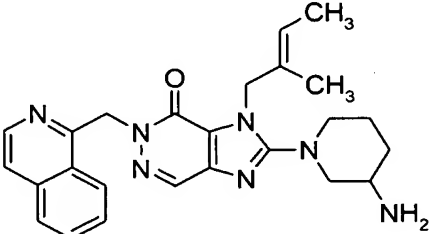
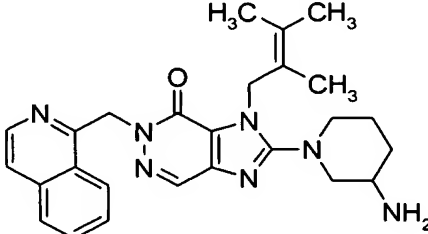
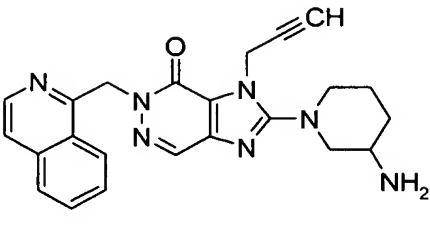
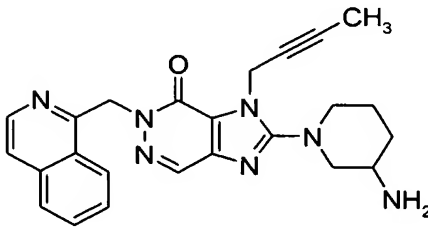
(39)		(40)	
(41)		(42)	
(43)		(44)	
(45)		(46)	
(47)		(48)	
(49)		(50)	

(51)		(52)	
(53)		(54)	
(55)		(56)	
(57)		(58)	
(59)		(60)	
(61)		(62)	

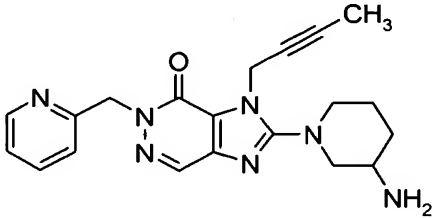
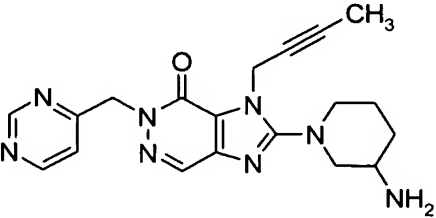
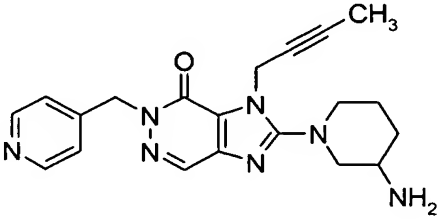
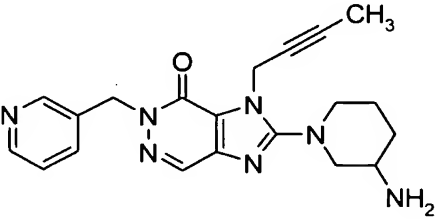
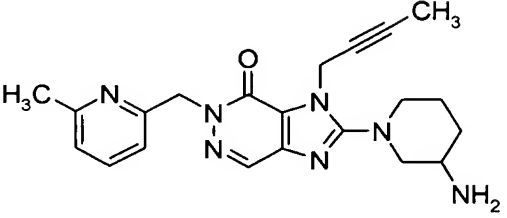
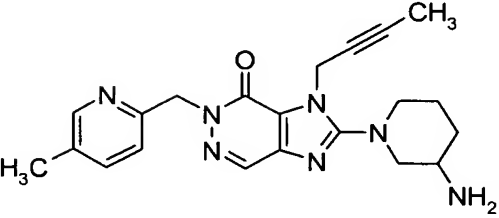
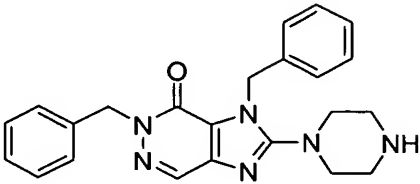
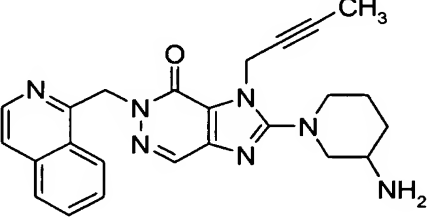
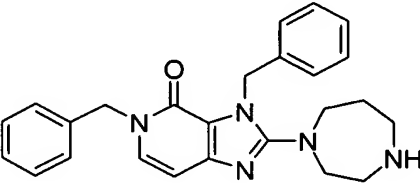
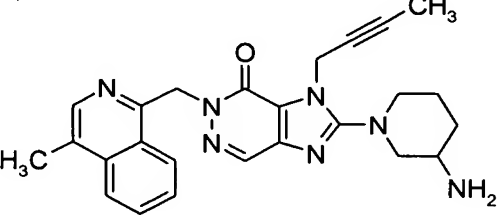
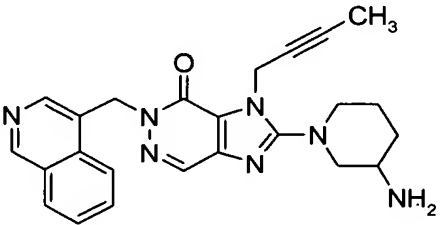
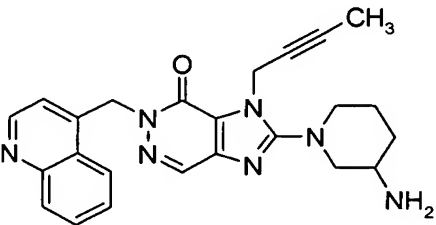
(63)		(64)	
(65)		(66)	
(67)		(68)	
(69)		(70)	
(71)		(72)	

(73)		(74)	
(75)		(76)	
(77)		(78)	
(79)		(80)	
(81)		(82)	

(83)		(84)	
(85)		(86)	
(87)		(88)	
(89)		(90)	
(91)		(92)	

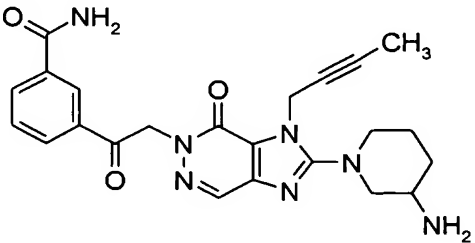
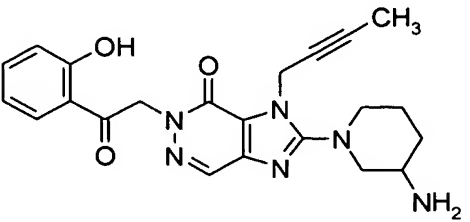
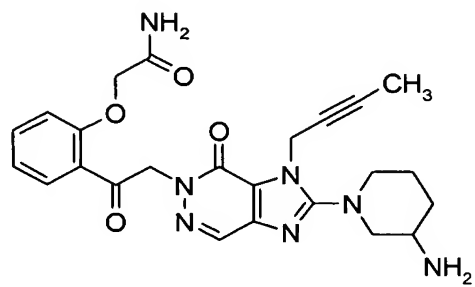
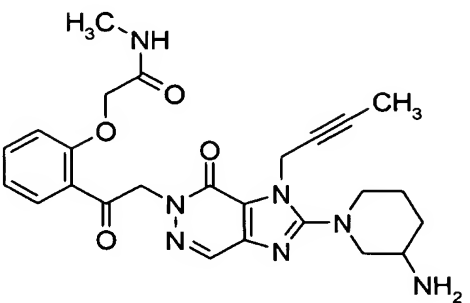
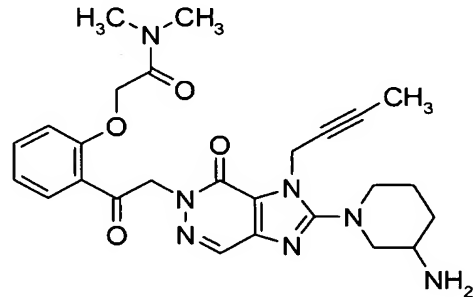
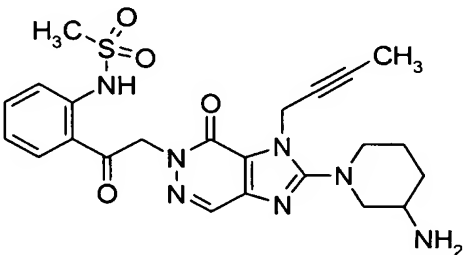
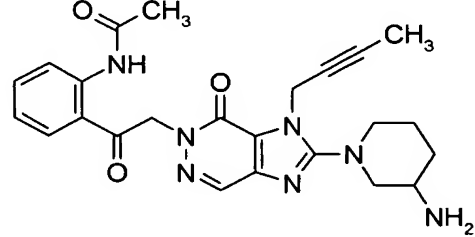
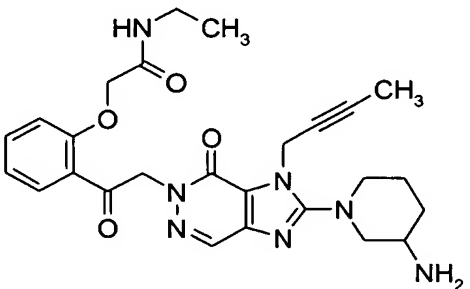
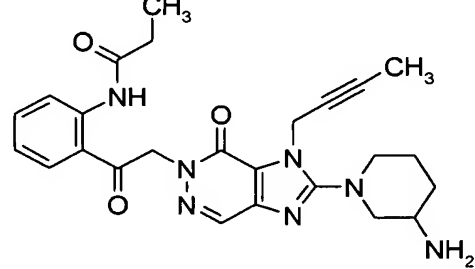
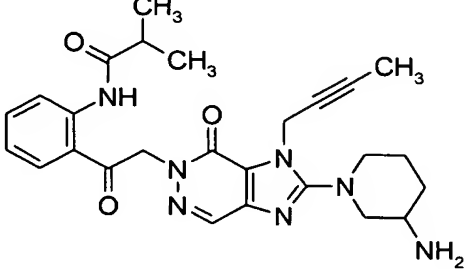
(93)		(94)	
(95)		(96)	
(97)		(98)	
(99)		(100)	
(101)		(102)	
(103)		(104)	

(105)		(106)	
(107)		(108)	
(109)		(110)	
(111)		(112)	
(113)		(114)	
(115)		(116)	

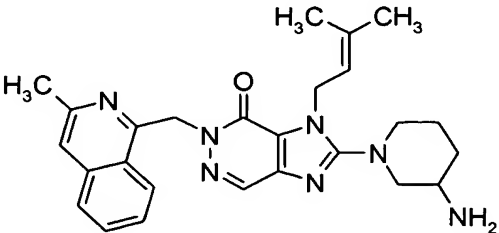
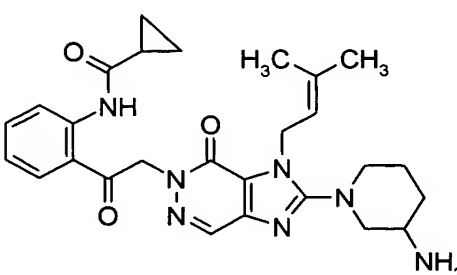
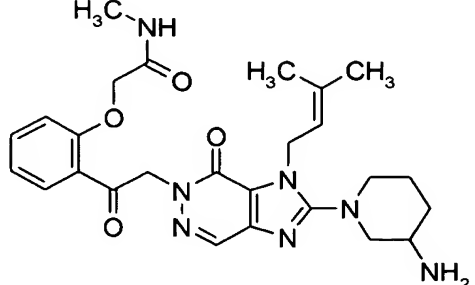
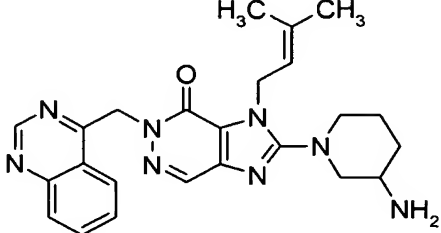
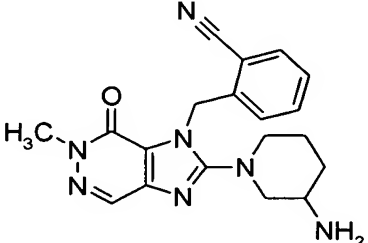
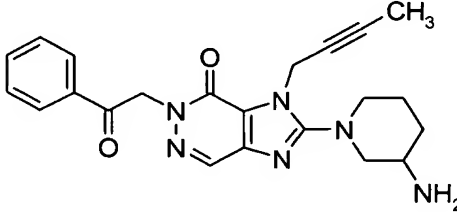
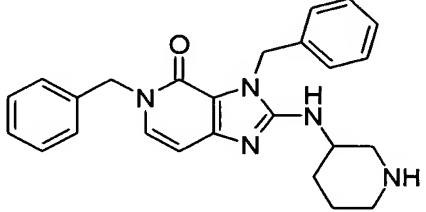
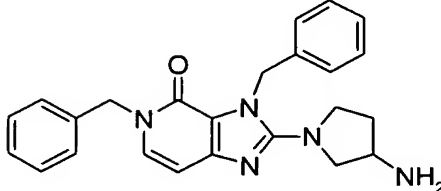
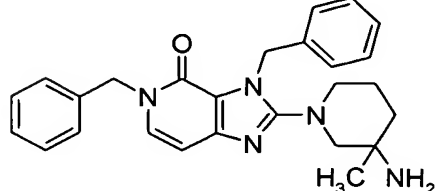
(117)		(118)	
(119)		(120)	
(121)		(122)	
(123)		(124)	
(125)		(126)	
(127)		(128)	

(129)		(130)	
(131)		(132)	
(133)		(134)	
(135)		(136)	
(137)		(138)	
(139)		(140)	

(141)		(142)	
(143)		(144)	
(145)		(146)	
(147)		(148)	
(149)		(150)	
(151)		(152)	

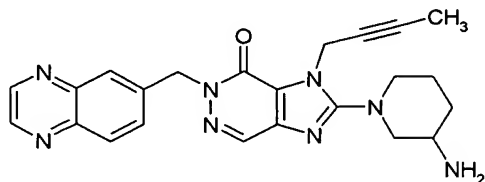
(153)		(154)	
(155)		(156)	
(157)		(158)	
(159)		(160)	
(161)		(162)	

(163)		(164)	
(165)		(166)	
(167)		(168)	
(169)		(170)	
(171)		(172)	

(173)		(174)	
(175)		(176)	
(177)		(178)	
(179)		(180)	
(181)			

Example 182

2-(3-amino-piperidin-1-yl)-3-but-2-ynyl-5-(quinoxalin-6-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one



Prepared analogously to Example 1j by cleaving the Boc protective group with trifluoroacetic acid in dichloromethane.

Yield: 69% of theory.

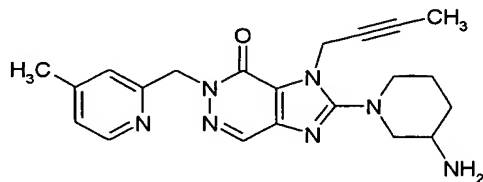
$C_{23}H_{24}N_8O$ (428.50)

Mass spectrum: $(M + H)^+ = 429$

1H -NMR spectrum (d_6 -DMSO): $\delta = 1.22 - 1.33$ (m, 1H); 1.60 – 1.94 (m 5H); 2.75 – 3.08 (m, 3H); 3.53 – 3.70 (m, 2H); 5.10 (s, 2H); 5.60 (s, 2H); 7.79 (dd, 1H); 7.90 (s, 1H); 8.08 (d, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.92 (s, 2H) ppm (exchangeable protons not visible).

Example 183

2-(3-amino-piperidin-1-yl)-3-but-2-ynyl-5-(4-methyl-pyridin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro[4,5-d]pyridazin-4-one



Prepared analogously to Example 1j by cleaving the Boc protective group with trifluoroacetic acid in dichloromethane.

Yield: 90% of theory.

$C_{21}H_{25}N_7O \times 2 \text{ HCl}$ (464.40)

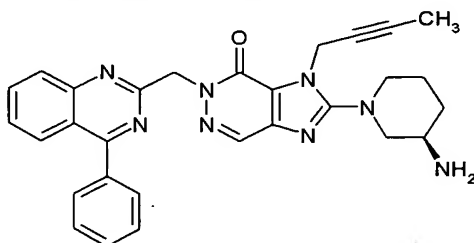
R_f value: 0.43 (silica gel; dichloromethane / methanol 7 : 3)

Mass spectrum: $(M + H)^+ = 392$

¹H-NMR spectrum (d₆-DMSO): $\delta = 1.65 - 1.80$ (m, 2H); 1.80 (s, 3H); 1.90 – 2.10 (m, 2H); 3.15 - 3.43 (m, 3H); 3.45 – 3.55 (m, 1H); 3.72 – 3.82 (m, 1H); 5.18 (q, 2H); 5.70 (s, 2H); 7.58 (s, 1H); 7.79 (d, 1H); 8.39 (s, 1H); 8.60 (broad s; 2H); 8.73 (d, 1H) ppm.

Example 184

2-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-3-but-2-ynyl-5-(4-phenyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one



Prepared analogously to Example 1j by cleaving the Boc protective group with trifluoroacetic acid in dichloromethane.

Yield: 63% of theory.

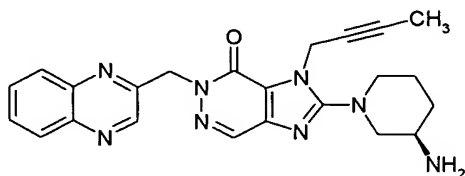
$C_{29}H_{28}N_8O$ (504.60)

Mass spectrum: $(M + H)^+ = 505$

¹H-NMR spectrum (d₆-DMSO): $\delta = 1.22 - 1.33$ (m, 1H); 1.60 – 1.95 (m, 5H); 2.78 (dd, 1H); 2.85 – 3.06 (m, 2H); 3.56 – 3.72 (m, 2H); 5.11 (s, 2H); 5.72 (s, 2H); 7.56 – 7.75 (m, 6H); 7.90 – 8.03 (m, 2H); 8.08 (d, 1H); 8.30 (s, 1H) ppm.

Example 185

2-(3-amino-piperidin-1-yl)-3-but-2-ynyl-5-(quinoxalin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro[4,5-d]pyridazin-4-one



Prepared analogously to Example 1j by cleaving the Boc protective group with trifluoroacetic acid in dichloromethane.

Yield: 88% of theory.

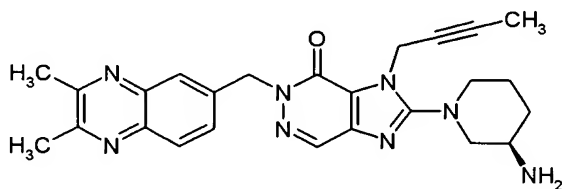
$C_{23}H_{24}N_8O \times HCl$ (464.96)

Mass spectrum: $(M + H)^+ = 429$

1H -NMR spectrum (d_6 -DMSO): δ = 1.63 – 1.75 (m, 2H); 1.77 (s, 3H); 1.88 – 2.10 (m, 2H); 3.13 – 3.26 (m, 2H); 3.35 – 3.56 (m, 2H); 3.75 (dd, 1H); 5.15 (q, 2H); 5.71 (s, 2H); 7.80 – 7.86 (m, 2H); 7.99 (m, 1H); 8.09 (m, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.45 (broad s, 2H); 8.92 (s, 1H) ppm.

Example 186

2-(3-amino-piperidin-1-yl)-3-but-2-ynyl-5-(2,3-dimethyl-quinoxalin-6-ylmethyl)-3,5-dihydro[4,5-d]pyridazin-4-one



Prepared analogously to Example 1j by cleaving the Boc protective group with trifluoroacetic acid in dichloromethane.

Yield: 52% of theory.

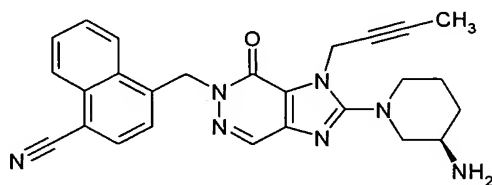
$C_{25}H_{28}N_8O$ (456.56)

Mass spectrum: $(M + H)^+ = 457$

^1H -NMR spectrum (d_6 -DMSO): $\delta = 1.18 - 1.31$ (m, 1H); $1.58 - 1.72$ (m, 1H); $1.73 - 1.93$ (m, 5H); 2.66 (s, 3H); 2.68 (s, 3H); 2.75 (dd, 1H); $2.83 - 3.05$ (m, 1H); $3.55 - 3.68$ (m, 2H); 5.10 (s, 2H); 5.53 (s, 2H); 7.62 (dd, 1H); 7.70 (s, 1H); 7.92 (d, 1H); 8.31 (s, 1H) ppm.

Example 187

2-(3-amino-piperidin-1-yl)-3-but-2-ynyl-5-(4-cyano-naphthalen-1-ylmethyl)-3,5-dihydro[4,5-d]pyridazin-4-one



Prepared analogously to Example 1j by cleaving the Boc protective group with trifluoroacetic acid in dichloromethane.

Yield: 62% of theory.

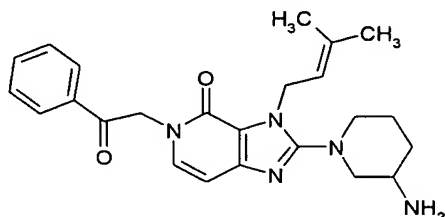
$\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}$ (451.53)

Mass spectrum: $(M + H)^+ = 452$

^1H -NMR spectrum (d_6 -DMSO): $\delta = 1.22 - 1.32$ (m, 1H); $1.58 - 1.71$ (m, 1H); $1.75 - 1.93$ (m, 5H); 2.77 (dd, 1H); $2.83 - 3.05$ (m, 2H); $3.55 - 3.70$ (m, 2H); 5.60 (s, 2H); 5.88 (s, 2H); 7.28 (d, 1H); $7.76 - 7.88$ (m, 2H); 8.10 (d, 1H); 8.17 (d, 1H); 8.30 (s, 1H); 8.47 (d, 1H) ppm.

Example 188

2-(3-amino-piperidin-1-yl)-3-(3-methyl-but-2-enyl)-5-(2-oxo-2-phenyl-ethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-one



Prepared analogously to Example 1j by cleaving the Boc protective group with trifluoroacetic acid in dichloromethane.

Yield: 69% of theory.

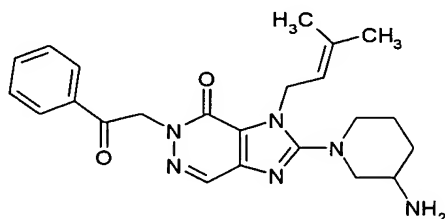
C₂₄H₂₉NO₂ (419.53)

Mass spectrum: (M + H)⁺ = 420

¹H-NMR spectrum (d₆-DMSO): δ = 1.15 – 1.27 (m, 1H); 1.57 – 1.92 (m, 9H); 2.55 – 2.70 (m, 2H); 2.76 – 2.92 (m, 2H); 3.41 (dt, 1H); 4.80 (d, 2H); 5.32 (t, 1H); 5.04 (s, 2H); 6.51 (d, 1H); 7.34 (d, 1H); 7.60 (t, 2H); 7.70 (t, 1H); 8.08 (d, 2H) ppm.

Example 189

2-(3-amino-piperidin-1-yl)-3-(3-methyl-but-2-enyl)-5-(2-oxo-2-phenyl-ethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one



Prepared analogously to Example 1j by cleaving the Boc protective group with trifluoroacetic acid in dichloromethane.

Yield: 88% of theory.

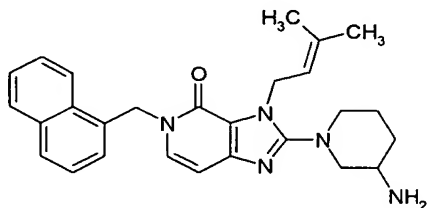
$C_{22}H_{24}N_6O_2$ (404.47)

Mass spectrum: $(M + H)^+ = 405$

1H -NMR spectrum (d_6 -DMSO): $\delta = 1.55$ (m, 1H); 1.70 (m, 1H); 1.88 (m, 1H); 1.99 (m, 1H); 3.05 – 3.22 (m, 3H); 3.57 (m, 1H); 3.71 (dt, 1H); 5.11 (s, 2H); 5.70 (s, 2H); 7.60 (t, 2H); 7.72 (t, 1H); 8.08 (d, 2H); 8.32 (s, 1H) ppm.

Example 190

2-(3-amino-piperidin-1-yl)-3-(3-methyl-but-2-enyl)-5-(naphthalen-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-one



Prepared analogously to Example 1j by cleaving the Boc protective group with trifluoroacetic acid in dichloromethane.

Yield: 86% of theory.

$C_{27}H_{31}N_5O$ (441.58)

Mass spectrum: $(M + H)^+ = 442$

1H -NMR spectrum (d_6 -DMSO): $\delta = 1.13 - 1.75$ (m, 1H); 1.57 – 1.95 (m, 9H); 2.57 (dd, 1H); 2.83 (m, 2H); 3.30 – 3.47 (m, 2H); 4.87 (d, 2H); 5.39 (t, 1H); 5.68 (s, 2H); 6.50 (d, 1H); 7.09 (d, 1H); 7.32 (d, 1H); 7.42 (t, 1H); 7.58 (m, 2H); 7.89 (d, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.21 (d, 1H) ppm.

Example 191

Coated tablets containing 75 mg of active substance

1 tablet core contains:

active substance	75.0 mg
calcium phosphate	93.0 mg
corn starch	35.5 mg
polyvinylpyrrolidone	10.0 mg
hydroxypropylmethylcellulose	15.0 mg
magnesium stearate	<u>1.5 mg</u>
	230.0 mg

Preparation:

The active substance is mixed with calcium phosphate, corn starch, polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylmethylcellulose and half the specified amount of magnesium stearate. Blanks 13 mm in diameter are produced in a tablet-making machine and these are then rubbed through a screen with a mesh size of 1.5 mm using a suitable machine and mixed with the rest of the magnesium stearate. This granulate is compressed in a tablet-making machine to form tablets of the desired shape.

Weight of core: 230 mg

die: 9 mm, convex

The tablet cores thus produced are coated with a film consisting essentially of hydroxypropylmethylcellulose. The finished film-coated tablets are polished with beeswax.

Weight of coated tablet: 245 mg.

Example 192

Tablets containing 100 mg of active substance

Composition:

1 tablet contains:

active substance	100.0 mg
lactose	80.0 mg
corn starch	34.0 mg
polyvinylpyrrolidone	4.0 mg
magnesium stearate	<u>2.0 mg</u>
	220.0 mg

Method of Preparation:

The active substance, lactose and starch are mixed together and uniformly moistened with an aqueous solution of the polyvinylpyrrolidone. After the moist composition has been screened (2.0 mm mesh size) and dried in a rack-type drier at 50°C it is screened again (1.5 mm mesh size) and the lubricant is added. The finished mixture is compressed to form tablets.

Weight of tablet: 220 mg

Diameter: 10 mm, biplanar, facettted on both sides and notched on one side.

Example 193

Tablets containing 150 mg of active substance

Composition:

1 tablet contains:

active substance	150.0 mg
powdered lactose	89.0 mg
corn starch	40.0 mg
colloidal silica	10.0 mg
polyvinylpyrrolidone	10.0 mg
magnesium stearate	<u>1.0 mg</u>
	300.0 mg

Preparation:

The active substance mixed with lactose, corn starch and silica is moistened with a 20% aqueous polyvinylpyrrolidone solution and passed through a screen with a mesh size of 1.5 mm. The granules, dried at 45°C, are passed through the same screen again and mixed with the specified amount of magnesium stearate. Tablets are pressed from the mixture.

Weight of tablet: 300 mg

die: 10 mm, flat

Example 194

Hard gelatine capsules containing 150 mg of active substance

1 capsule contains:

active substance	150.0 mg
corn starch (dried)	approx. 80.0 mg
lactose (powdered)	approx. 87.0 mg
magnesium stearate	3.0 mg
	<hr/>
	approx. 420.0 mg

Preparation:

The active substance is mixed with the excipients, passed through a screen with a mesh size of 0.75 mm and homogeneously mixed using a suitable apparatus. The finished mixture is packed into size 1 hard gelatine capsules.

Capsule filling: approx. 320 mg

Capsule shell: size 1 hard gelatine capsule.

Example 195

Suppositories containing 150 mg of active substance

1 suppository contains:

active substance	150.0 mg
polyethyleneglycol 1500	550.0 mg
polyethyleneglycol 6000	460.0 mg
polyoxyethylene sorbitan monostearate	<u>840.0 mg</u>
	2,000.0 mg

Preparation:

After the suppository mass has been melted the active substance is homogeneously distributed therein and the melt is poured into chilled moulds.

Example 196

Suspension containing 50 mg of active substance

100 ml of suspension contain:

active substance	1.00 g
carboxymethylcellulose-Na-salt	0.10 g
methyl p-hydroxybenzoate	0.05 g
propyl p-hydroxybenzoate	0.01 g
glucose	10.00 g
glycerol	5.00 g
70% sorbitol solution	20.00 g
flavouring	0.30 g
dist. water	ad
	100 ml

Preparation:

The distilled water is heated to 70°C. The methyl and propyl p-hydroxybenzoates together with the glycerol and sodium salt of carboxymethylcellulose are dissolved therein with stirring. The solution is cooled to ambient temperature and the active substance is added and homogeneously dispersed therein with stirring. After the sugar, the sorbitol

solution and the flavouring have been added and dissolved, the suspension is evacuated with stirring to eliminate air.

5 ml of suspension contain 50 mg of active substance.

Example 197

Ampoules containing 10 mg active substance

Composition:

active substance		10.0 mg
0.01 N hydrochloric acid q.s.		
double-distilled water	ad	2.0 ml

Preparation:

The active substance is dissolved in the necessary amount of 0.01 N HCl, made isotonic with common salt, filtered sterile and transferred into 2 ml ampoules.

Example 198

Ampoules containing 50 mg of active substance

Composition:

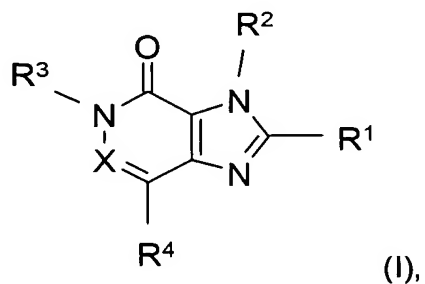
active substance		50.0 mg
0.01 N hydrochloric acid q.s.		
double-distilled water	ad	10.0 ml

Preparation:

The active substance is dissolved in the necessary amount of 0.01 N HCl, made isotonic with common salt, filtered sterile and transferred into 10 ml ampoules.

Abstract

The present invention relates to substituted imidazo-pyridinones and imidazo-pyridazinones of general formula



wherein R^1 to R^4 are defined as in claim 1, the tautomers, the stereoisomers, the mixtures thereof and the salts thereof, which have valuable pharmacological properties, particularly an inhibitory effect on the activity of the enzyme dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV).



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 103 09 927.1

Anmeldetag: 7. März 2003

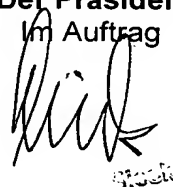
Anmelder/Inhaber: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG,
Ingelheim/DE

Bezeichnung: Neue substituierte Imidazo-pyridinone und
Imidazo-pyridazinone, ihre Herstellung und
ihre Verwendung als Arzneimittel

IPC: C 07 D, A 61 K, A 61 P

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der
ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

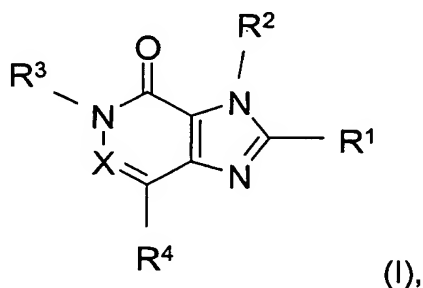
München, den 24. November 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag



Stich

Neue substituierte Imidazo-pyridinon und Imidazo-pyridazinon, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue substituierte Imidazo-
pyridinone und Imidazo-pyridazinone der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und
deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorga-
nischen oder organischen Säuren, welche wertvolle pharmakologische Eigen-
schaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die Aktivität des
Enzyms Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), deren Herstellung, deren Verwendung
zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen, die in Zusam-
menhang mit einer erhöhten DPP-IV Aktivität stehen oder die durch Reduktion der
DPP-IV Aktivität verhindert oder gemildert werden können, insbesondere von
Diabetes mellitus Typ I oder Typ II, die eine Verbindung der allgemeinen Formel
(I) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon enthaltenden Arzneimittel
sowie Verfahren zu deren Herstellung.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die obigen Verbindungen der
allgemeinen Formel I, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf-
weisen, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltenden Arznei-
mittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten

X ein Stickstoffatom oder eine Gruppe der Formel C-R⁵,

wobei R^5 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet,

R^1 eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, die im Kohlenstoffgerüst durch
5 eine Aminogruppe substituiert ist und durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert sein
kann,

eine 6- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der die Methylengruppe in 4-
Position durch eine $-NH-$ Gruppe ersetzt ist,

10 oder eine durch eine C_{5-7} -Cycloalkylgruppe substituierte Aminogruppe,

wobei die C_{5-7} -Cycloalkylgruppe durch eine Aminogruppe substituiert ist
oder ein Kohlenstoffatom in 3-Position der C_{5-7} -Cycloalkylgruppe durch eine
15 $-NH-$ Gruppe ersetzt ist,

R^2 eine Benzylgruppe, in der der Phenylrest durch ein oder zwei Fluor-, Chlor-
oder Bromatome oder durch eine Cyanogruppe substituiert sein kann,

20 eine lineare oder verzweigte C_{3-8} -Alkenylgruppe,

eine C_{3-5} -Alkynylgruppe,

eine C_{3-7} -Cycloalkylmethylgruppe,

25 eine C_{5-7} -Cycloalkenylmethylgruppe,

oder eine Furylmethyl-, Thienylmethyl-, Pyrrolylmethyl-, Thiazolylmethyl-,
Imidazolylmethyl-, Pyridinylmethyl-, Pyrimidinylmethyl-, Pyridazinylmethyl- oder
30 Pyrazinylmethylgruppe,

R^3 eine lineare oder verzweigte C_{1-6} -Alkylgruppe,

eine gegebenenfalls im Arylteil durch eine Cyano-, eine C₁₋₃-Alkyl- oder eine Methoxygruppe substituierte Phenyl-C₁₋₃-alkyl- oder Naphthyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

eine 2-Phenyl-2-hydroxy-ethylgruppe,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe,

in der die Phenylgruppe durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, (C₁₋₃-Alkylamino)-carbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, [Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-carbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-, C₃₋₆-Cycloalkyl-carbonylamino-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonylamino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino- oder Aminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine Thienylcarbonylmethylgruppe,

eine Heteroaryl-C₁₋₃-alkylgruppe,

wobei unter dem Ausdruck „Heteroarylgruppe“ eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen oder durch eine Phenylgruppe substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe zu verstehen ist, wobei

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

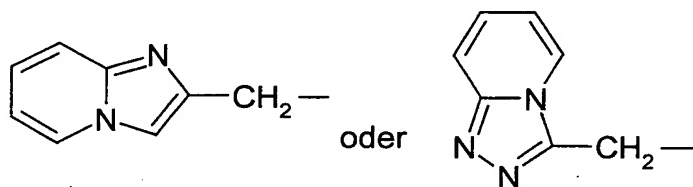
eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei oder drei Stickstoffatome enthält,

5 und wobei zusätzlich an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ancondensiert sein kann

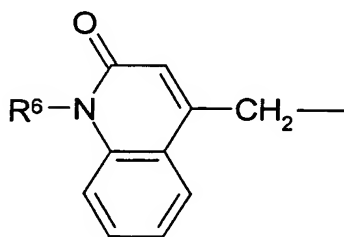
und die Bindung über ein Atom des heterocyclischen Teils oder des ancondensierten Phenylrings erfolgen kann,

10

eine bicyclische Heteroarylmethylgruppe gemäß einer der Formeln



15 oder eine Gruppe der Formel



in der R⁶ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet,

20 und R⁴ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

wobei die in den Definitionen enthaltenen Alkyl- und Alkoxygruppen, die mehr als zwei Kohlenstoffatome aufweisen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, geradkettig oder verzweigt sein können,

25

und wobei die Wasserstoffatome der in den Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können.

Bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

5

X ein Stickstoffatom oder eine Gruppe der Formel C-R⁵,

wobei R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet,

10 R¹ eine Piperazin-1-yl-, 3-Amino-piperidin-1-yl-, 3-Amino-3-methyl-piperidin-1-yl-,
3-Amino-pyrrolidin-1-yl-, 1,4-Diazepan-1-yl-, (2-Amino-cyclohexyl)-amino- oder
Piperidin-3-yl-aminogruppe,

15 R² eine Benzylgruppe, in der der Phenylrest durch ein oder zwei Fluoratome oder
durch eine Cyanogruppe substituiert sein kann,

eine lineare oder verzweigte C₃₋₈-Alkenylgruppe,

eine Propin-3-yl- oder But-2-in-4-ylgruppe,

20

eine Cyclopropylmethylgruppe,

eine C₅₋₇-Cycloalkenylmethylgruppe,

25 oder eine Furylmethyl- oder Thienylmethylgruppe,

R³ eine lineare oder verzweigte C₁₋₆-Alkylgruppe,

30 eine gegebenenfalls im Arylteil durch eine Cyano-, eine C₁₋₃-Alkyl- oder eine
Methoxygruppe substituierte Phenyl-C₁₋₂-alkyl- oder Naphthyl-C₁₋₂-alkylgruppe,

eine 2-Phenyl-2-hydroxy-ethylgruppe,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe,

in der die Phenylgruppe durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, Amino-
carbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, (C₁₋₃-Alkylamino)-carbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, [Di-(C₁₋₃-
alkyl)-amino]-carbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-, C₃₋₆-
Cycloalkyl-carbonylamino-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonylamino-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-
amino- oder Aminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine Thienylcarbonylmethylgruppe,

eine Thienylethylgruppe,

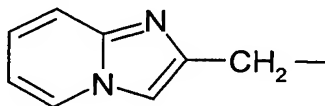
eine Heteroaryl-methylgruppe,

wobei unter dem Ausdruck „Heteroarylgruppe“ eine im Kohlenstoffgerüst
gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen oder durch eine
Phenylgruppe substituierte Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl-,
Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl- oder Thienyl-
gruppe zu verstehen ist,

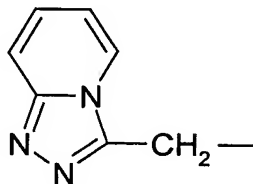
und wobei zusätzlich an die vorstehend erwähnten monocyclischen Hetero-
arylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankon-
densiert sein kann

und die Bindung über ein Atom des heterocyclischen Teils oder des ankon-
densierten Phenylrings erfolgen kann,

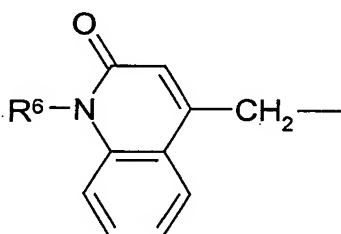
eine Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-methyl-gruppe der Formel



eine 1,2,4-Triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl-gruppe der Formel



5 oder eine Gruppe der Formel



in der R⁶ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet,

10 und R⁴ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeuten,

wobei die in den Definitionen enthaltenen Alkyl- und Alkoxygruppen, die mehr als zwei Kohlenstoffatome aufweisen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, geradkettig oder verzweigt sein können,

15

und wobei die Wasserstoffatome der in den Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

20 deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze,

insbesondere jedoch diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

X, R², R³ und R⁴ wie oben erwähnt definiert sind und

25

R¹ eine 3-Amino-piperidin-1-yl-gruppe bedeutet,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

5

Eine zweite Untergruppe der bevorzugten Verbindungen betrifft diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

X, R¹, R³ und R⁴ wie oben erwähnt definiert sind und

10

R² eine 3-Methylallyl-, eine 3,3-Dimethylallyl- oder eine But-2-in-4-ylgruppe bedeutet,

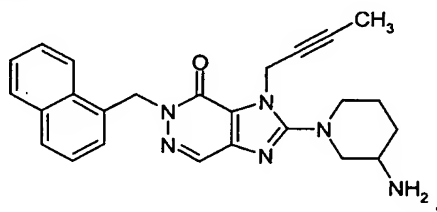
deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

15

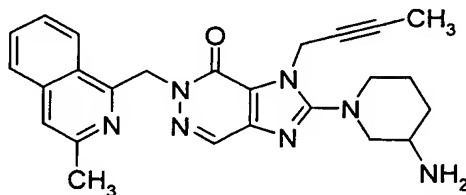
Besonders bevorzugt sind folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I:

- (1) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-but-2-ynyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

20

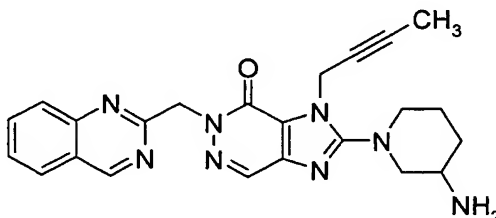


- (2) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-but2-ynyl-5-(3-methyl-isoquinolin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,



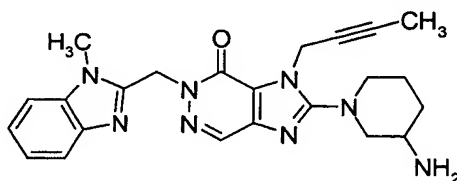
25

- (3) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-but-2-ynyl-5-(chinazolin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



5 und

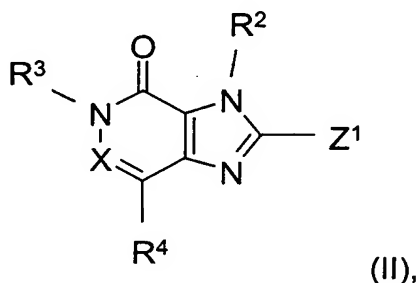
- (4) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-but-2-ynyl-5-(1-methyl-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



10 sowie deren Enantiomere und deren Salze.

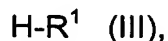
Erfindungsgemäß erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach an sich bekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

- 15 a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der X, R², R³ und R⁴ wie eingangs erwähnt definiert sind und Z¹ eine nukleofuge Austrittsgruppe wie beispielsweise ein Chlor- oder Bromatom oder eine C₁₋₃-Alkylsulfanyl-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl- oder C₁₋₃-Alkylsulfonylgruppe bedeutet,

mit einem Amin der allgemeinen Formel

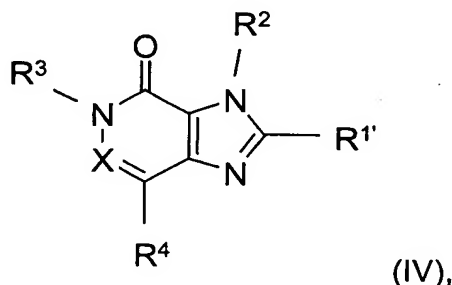


5 in der R^1 wie eingangs definiert ist.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Isopropanol, Butanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Ethylenglycolmonomethylether, Ethylenglycoldiethylether oder Sulfolan gegebenenfalls in
10 Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base, z.B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Kaliumhydroxid, einer tertiären organischen Base, z.B. Triethylamin, oder in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin (Hünig-Base), wobei diese organischen Basen gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie einem
15 Alkalihalogenid oder einem Katalysator auf Palladiumbasis bei Temperaturen zwischen -20 und 180°C , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C , durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel oder in einem Überschuß des Amins der allgemeinen Formel $\text{R}^4\text{'-H}$ durchgeführt werden.

20

b) Entschützung einer Verbindung der allgemeinen Formel



25

in der R^2 , R^3 und R^4 wie eingangs erwähnt definiert sind und $\text{R}^{1'}$ eine der eingangs für R^1 erwähnten Gruppen bedeutet, in der die Imino-, Amino- bzw. Alkylaminogruppe durch eine Schutzgruppe substituiert ist.

Die Freisetzung einer Aminogruppe aus einer geschützten Vorstufe ist eine Standardreaktion in der synthetischen organischen Chemie. Als Schutzgruppen kommen eine Vielzahl von Gruppen in Frage. Eine Übersicht über die Chemie der Schutzgruppen findet sich in Theodora W. Greene und Peter G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Second Edition, 1991, Verlag John Wiley and Sons sowie in Philip J. Kocienski, Protecting Groups, Georg Thieme Verlag, 1994.

Als Beispiele für Schutzgruppen seien genannt:

die tert.-Butyloxycarbonylgruppe, die sich durch Behandeln mit einer Säure wie beispielsweise Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Bromtrimethylsilan oder Iodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Essigester, Dioxan, Methanol, Isopropanol oder Diethylether bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C abspalten lässt,

die 2.2.2-Trichlorethoxycarbonylgruppe, die sich abspalten lässt durch Behandeln mit Metallen wie beispielsweise Zink oder Cadmium in einem Lösungsmittel wie Essigsäure oder einem Gemisch aus Tetrahydrofuran und einer schwachen wässrigen Säure bei Temperaturen zwischen 0°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels und

die Carbobenzyloxycarbonylgruppe, die sich beispielsweise abspalten lässt durch Hydrogenolyse in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators wie beispielsweise Palladium-Kohle und einem Lösungsmittel wie beispielsweise Alkohole, Essigester, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Gemische dieser Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, durch Behandeln mit Bortribromid in Methylenchlorid bei Temperaturen zwischen -20°C und Raumtemperatur, oder durch Behandeln mit Aluminiumchlorid/Anisol bei Temperaturen zwischen 0°C und Raumtemperatur.

Gewünschtenfalls wird anschließend ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten und/oder

5 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure, überführt.

10

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Phosphono-, O-Alkyl-phosphono-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

15

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Methyl-, Ethyl-, tert-Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

20

als Schutzreste für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert-Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Phosphonogruppe eine Alkylgruppe wie die Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- oder n-Butylgruppe, die Phenyl- oder Benzylgruppe und

25

als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

30

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in

Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei
5 Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart
10 eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung
15 eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure
20 oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels
25 wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von
30 Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Die Spaltung nur eines Alkylrestes von einer O,O'-Dialkyl-phosphonogruppe erfolgt beispielsweise mit Natriumiodid in einem Lösungsmittel wie Aceton, Ethylmethylketon, Acetonitril oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen 40 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 60 und 100°C.

5

Die Abspaltung beider Alkylreste von einer O,O'-Dialkyl-phosphonogruppe erfolgt beispielsweise mit Jodtrimethylsilan, Bromtrimethylsilan oder Chlortrimethylsilan/Natriumiodid in einem Lösungsmittel wie Methylchlorid, Chloroform oder Acetonitril bei Temperaturen zwischen 0°C und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C.

10

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

15

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

20

25

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese

30

Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-O-p-toluoyl-weinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonyl in Betracht.

10

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

15

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

20

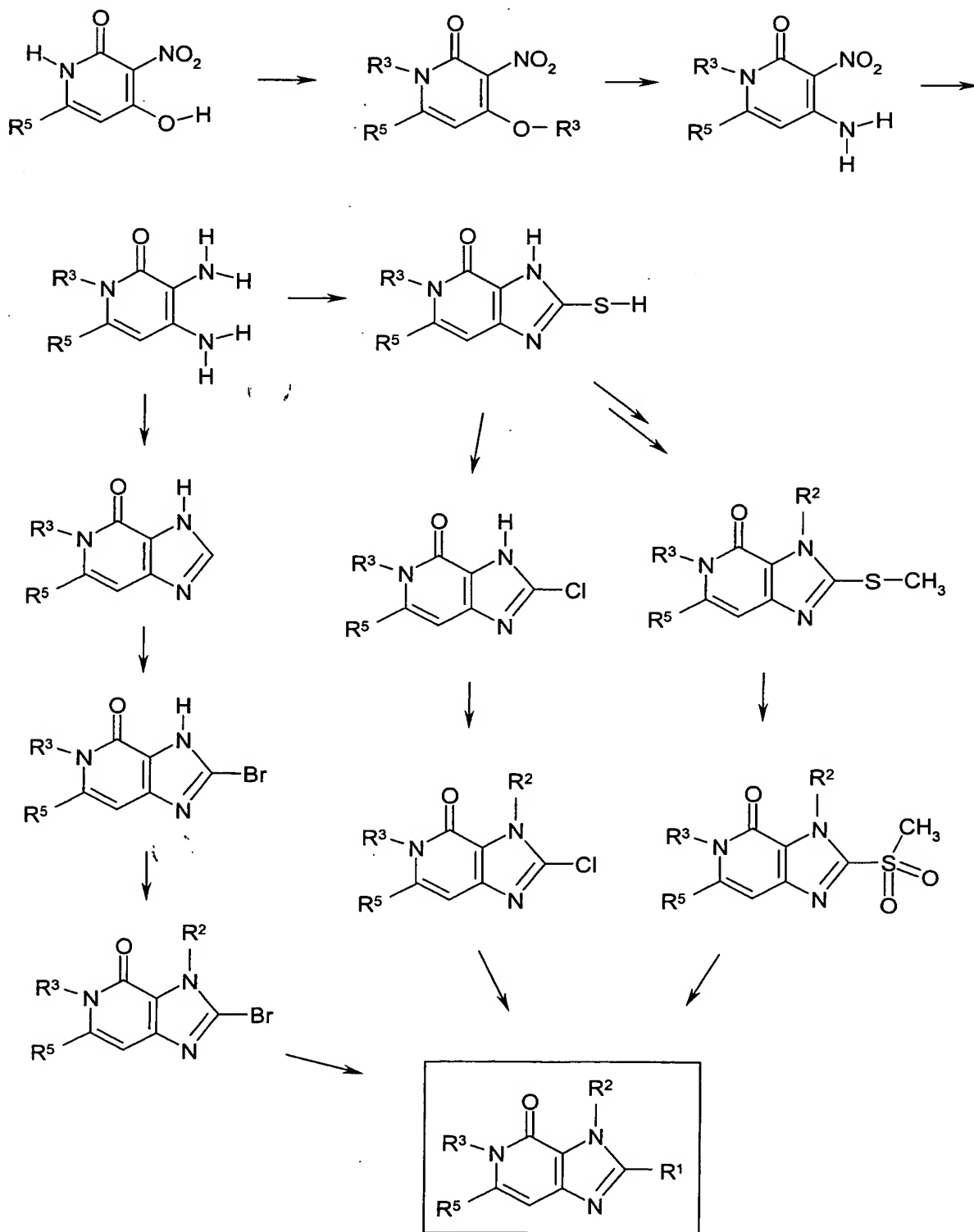
Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis IV sind entweder literaturbekannt oder man erhält diese nach an sich literaturbekannten Verfahren, beispielsweise durch die in Schema 1 bis 5 dargestellten Synthesewege.

25

30

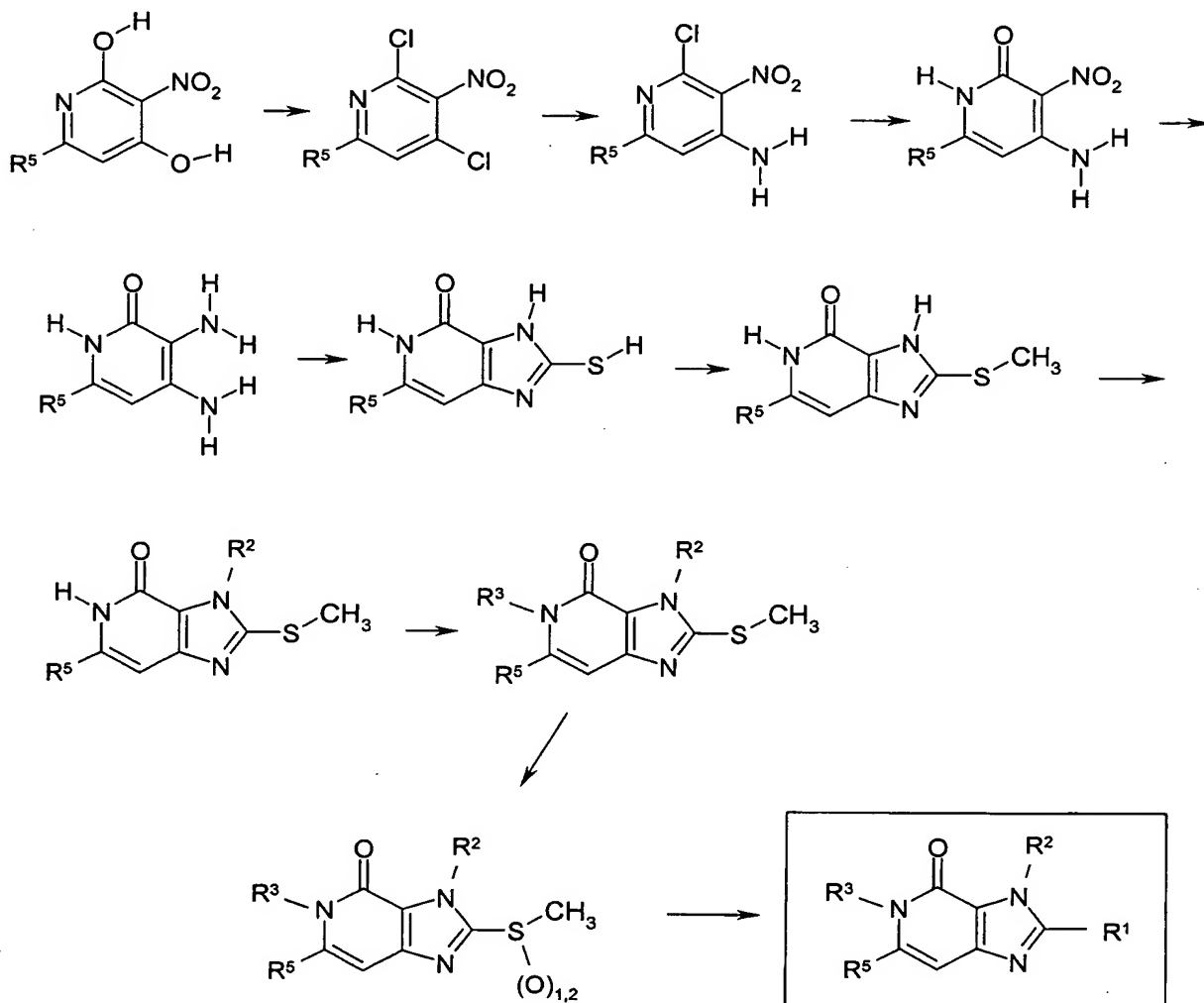
Sch ma 1:

möglicher Syntheseweg zu den substituierten
3,5-Dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-onen



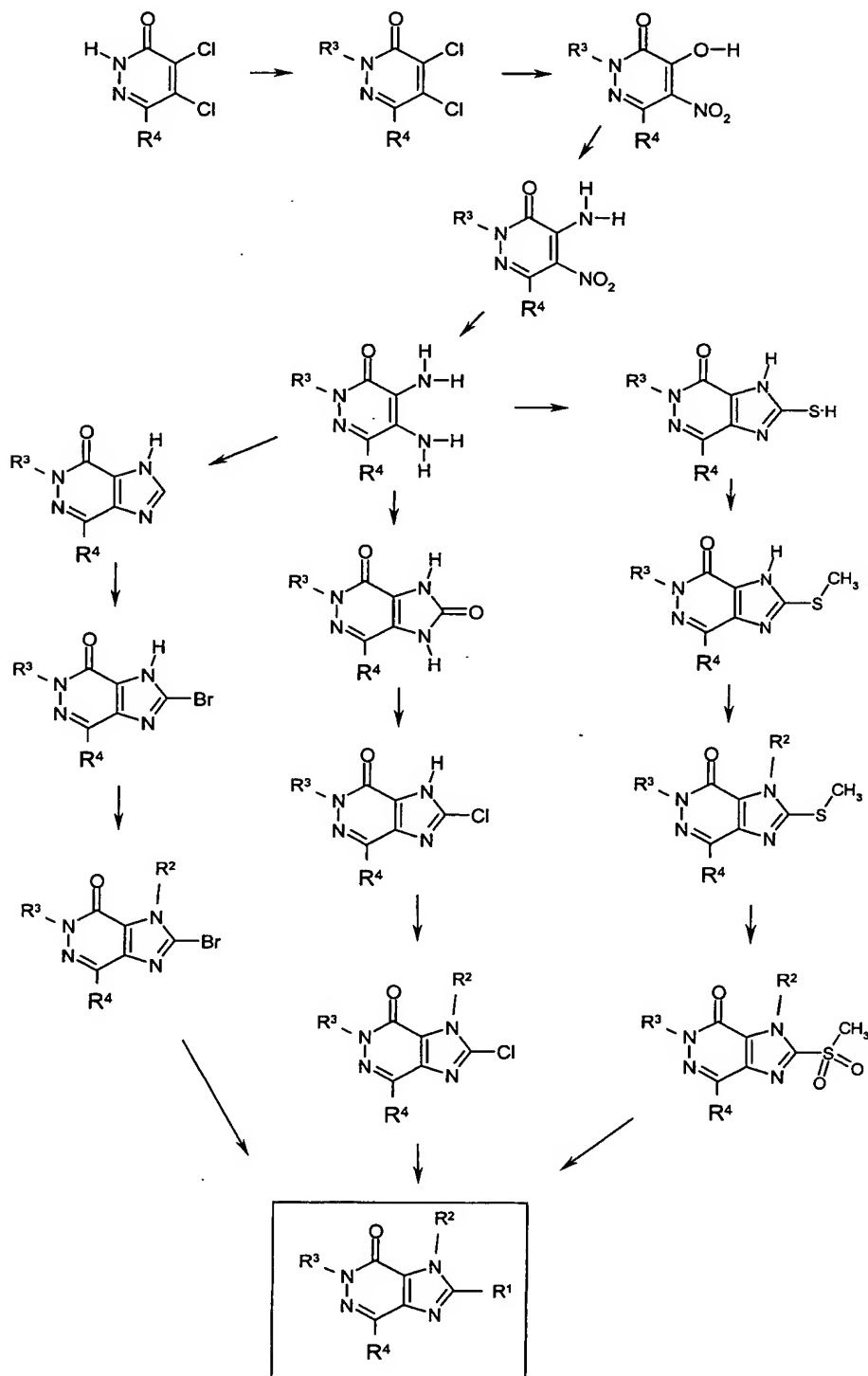
Sch ma 2:

möglicher alternativer Syntheseweg zu den substituierten
3,5-Dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-onen



Schema 3:

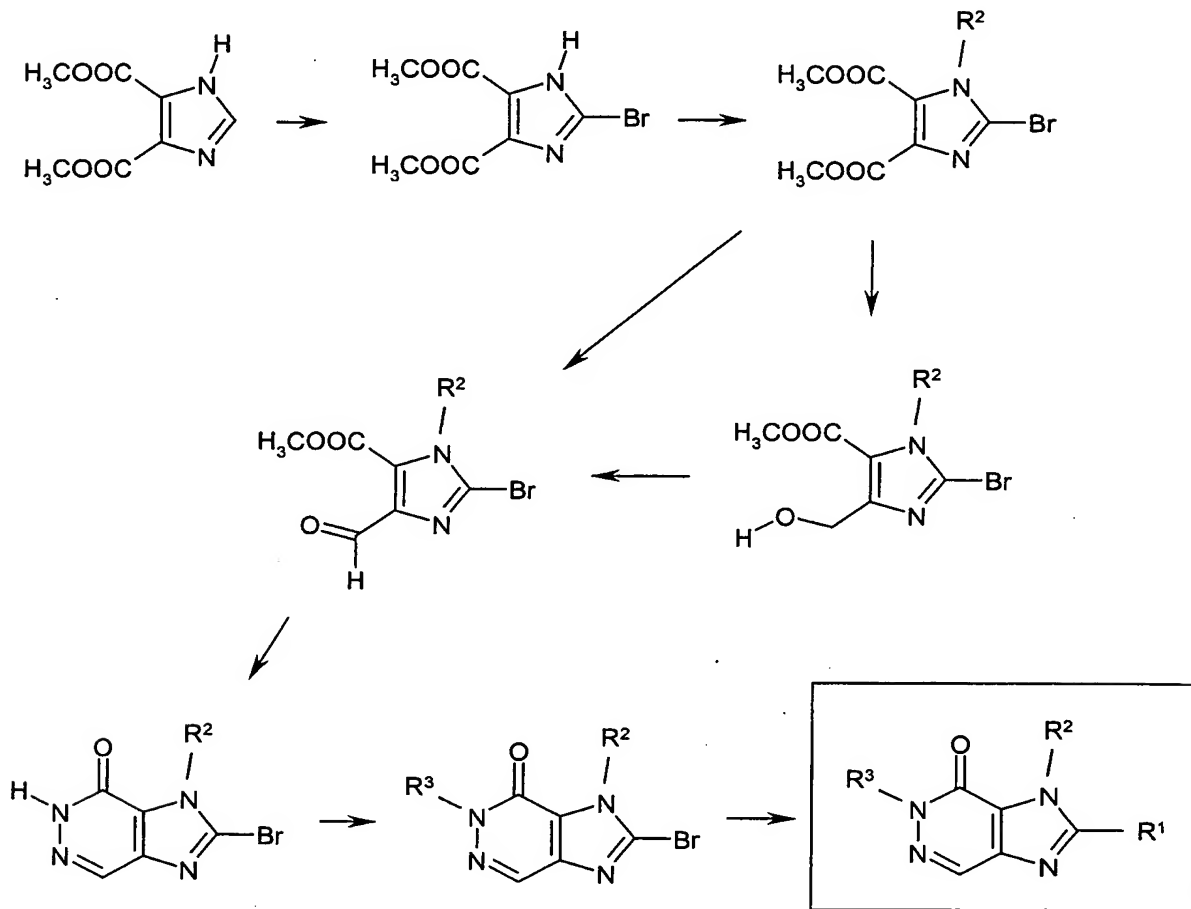
möglicher Syntheseweg zu den substituierten
3,5-Dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-onen



Schema 4:

möglicher alternativer Syntheseweg zu den substituierten
3,5-Dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-onen

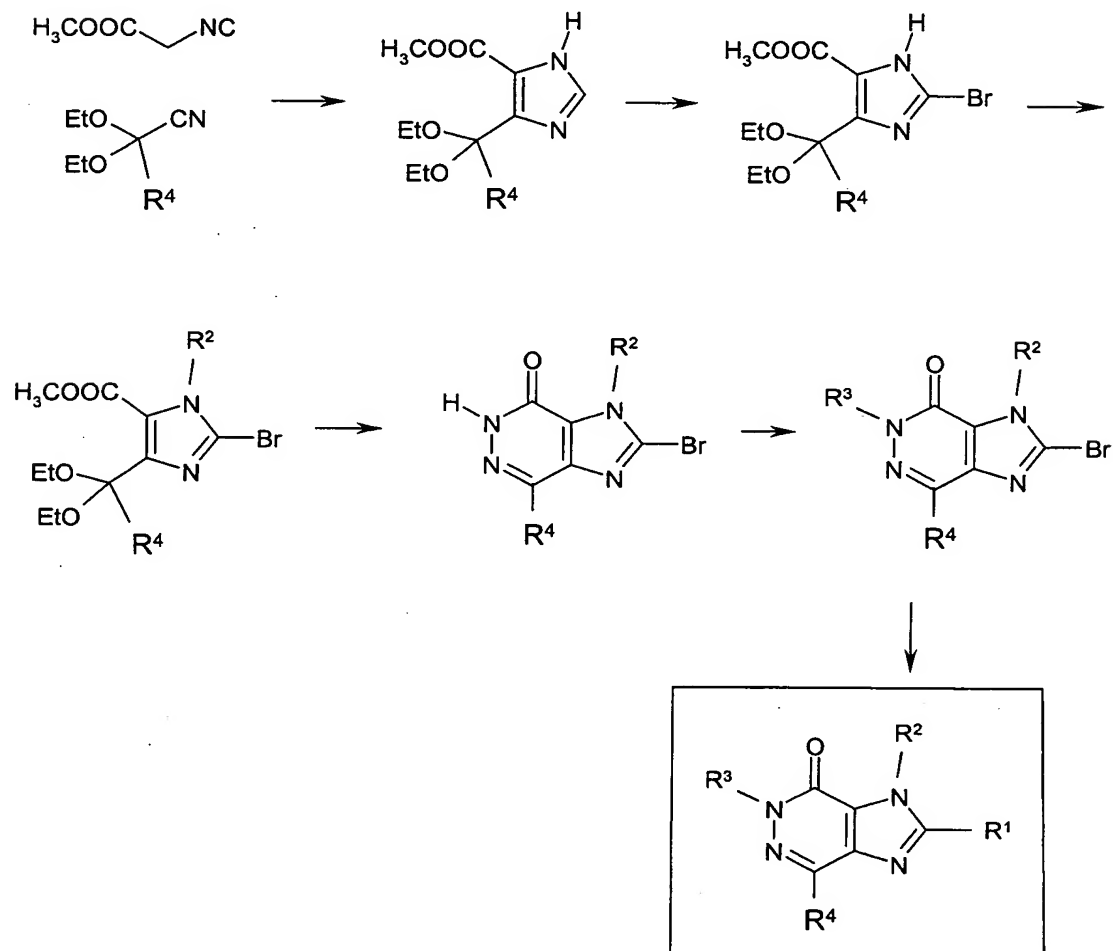
5



Schema 5:

weiterer möglicher Syntheseweg zu den substituierten
3,5-Dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-onen

5



Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf das Enzym DPP-IV.

5

Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurden wie folgt geprüft:

10

Die Fähigkeit der Substanzen und ihrer entsprechenden Salze, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, kann in einem Versuchsaufbau gezeigt werden, in dem ein Extrakt der humanen Koloncarcinomzelllinie Caco-2 als DPP IV Quelle benutzt wird. Die Differenzierung der Zellen, um die DPP-IV Expression zu induzieren, wurde nach der Beschreibung von Reiher et al. in einem Artikel mit dem Titel "Increased expression of intestinal cell line Caco-2", erschienen in Proc. Natl. Acad. Sci. Vol. 90, Seiten 5757-5761 (1993), durchgeführt. Der Zellextrakt wurde von in einem Puffer (10mM Tris HCl, 0.15 M NaCl, 0.04 t.i.u. Aprotinin, 0.5% Nonidet-P40, pH 8.0) solubilisierten Zellen durch Zentrifugation bei 35,000 g für 30 Minuten bei 4°C (zur Entfernung von Zelltrümmern) gewonnen.

15

Der DPP-IV Assay wurde wie folgt durchgeführt:

20

50 µl Substratlösung (AFC; AFC ist Amido-4-trifluormethylcoumarin), Endkonzentration 100 µM, wurden in schwarze Mikrotiterplatten vorgelegt. 20 µl Assay Puffer (Endkonzentrationen 50 mM Tris HCl pH 7.8, 50 mM NaCl, 1 % DMSO) wurde zupipettiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 30 µl solubiliertem Caco-2 Protein (Endkonzentration 0.14 µg Protein pro Well) gestartet. Die zu überprüfen-
den Testsubstanzen wurden typischerweise in 20 µl vorverdünnt zugefügt, wobei das Assaypuffervolumen dann entsprechend reduziert wurde. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur durchgeführt, die Inkubationsdauer betrug 60 Minuten. Danach wurde die Fluoreszenz in einem Victor 1420 Multilabel Counter gemessen, wobei die Anregungswellenlänge bei 405 nm und die Emissionswellenlänge bei 535 nm lag. Leerwerte (entsprechend 0 % Aktivität) wurden in Ansätzen ohne Caco-2 Protein (Volumen ersetzt durch Assay Puffer), Kontrollwerte (entsprechend 100 % Aktivität) wurden in Ansätzen ohne Substanzzusatz erhalten. Die

25

30

Wirkstärke der jeweiligen Testsubstanzen, ausgedrückt als IC_{50} Werte, wurden aus Dosis-Wirkungs Kurven berechnet, die aus jeweils 11 Meßpunkten bestanden. Hierbei zeigten beispielsweise die Verbindungen der Beispiele 1 und 2 IC_{50} – Werte, die kleiner als 2 $\mu\text{Mol/L}$ waren.

5

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind gut verträglich, da beispielsweise nach oraler Gabe von 10 mg/kg der Verbindung des Beispiels 2 an Ratten keine Änderungen im Verhalten der Tiere beobachtet werden konnten.

10

Im Hinblick auf die Fähigkeit, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre entsprechenden pharmazeutisch akzeptablen Salze geeignet, alle diejenigen Zustände oder Krankheiten zu beeinflussen, die durch eine Hemmung der DPP-IV Aktivität beeinflusst werden können. Es ist daher zu erwarten, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen

15

zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen wie Diabetes mellitus Typ I und Typ II, diabetische Komplikationen, metabolische Azidose oder Ketose, Insulinresistenz, Dyslipidämien unterschiedlichster Genese, Arthritis, Atherosklerose und verwandte Erkrankungen, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteoporose geeignet sind. Darüberhinaus sind

20

diese Substanzen geeignet, die B-Zelldegeneration wie z.B. Apoptose oder Nekrose von pankreatischen B-Zellen zu verhindern. Die Substanzen sind weiter geeignet, die Funktionalität von pankreatischen Zellen zu verbessern oder wiederherzustellen, daneben die Anzahl und Größe von pankreatischen B-Zellen zu erhöhen. Zusätzlich und begründet durch die Rolle der Glucagon-Like Peptide, wie z.B.

25

GLP-1 und GLP-2 und deren Verknüpfung mit DPP-IV Inhibition, wird erwartet, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen geeignet sind, um unter anderem einen sedierenden oder angstlösenden Effekt zu erzielen, darüberhinaus katabole Zustände nach Operationen oder hormonelle Stressantworten günstig zu beeinflussen oder die Mortalität und Morbidität nach Myokardinfarkt reduzieren zu können.

30

Darüberhinaus sind sie geeignet zur Behandlung von allen Zuständen, die im Zusammenhang mit oben genannten Effekten stehen und durch GLP-1 oder GLP-2 vermittelt sind. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind ebenfalls als Diuretika oder Antihypertensiva einsetzbar und zur Prävention und Behandlung des

akuten Nierenversagens geeignet. Ebenso sind sie zur Prävention und Therapie von chronischen entzündlichen Darmerkrankungen geeignet. Darüberhinaus wird erwartet, daß DPP-IV Inhibitoren und somit auch die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung der Unfruchtbarkeit oder zur Verbesserung der Fruchtbarkeit beim Menschen oder im Säugetierorganismus verwendet werden können, insbesondere dann, wenn die Unfruchtbarkeit im Zusammenhang mit einer Insulinresistenz oder mit dem polyzystischen Ovarialsyndrom steht. Des weiteren sind die Substanzen geeignet, Mangelzustände von Wachstumshormon, die mit Minderwuchs einhergehen, zu beeinflussen.

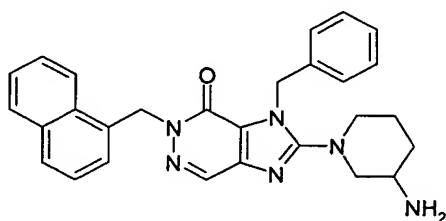
Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen verwendet werden. Zu den zu einer solchen Kombination geeigneten Therapeutika gehören z.B. Antidiabetika, wie etwa Metformin, Sulfonylharnstoffe (z.B. Glibenclamid, Tolbutamid, Glimepiride), Nateglinide, Repaglinide, Thiazolidindione (z.B. Rosiglitazone, Pioglitazone), PPAR-gamma-Agonisten (z.B. Gl 262570), alpha-Glucosidasehemmer (z.B. Acarbose, Voglibose), alpha2-Antagonisten, Insulin und Insulinanaloga, GLP-1 und GLP-1 Analoga (z.B. Exendin-4) oder Amylin. Daneben Inhibitoren der Proteintyrosinphosphatase 1, Substanzen, die eine deregulierte Glucoseproduktion in der Leber beeinflussen, wie z.B. Inhibitoren der Glucose-6-phosphatase, oder der Fructose-1,6-bisphosphatase, der Glycogenphosphorylase, Glucagonrezeptor Antagonisten und Inhibitoren der Phosphoenolpyruvatcarboxykinase, der Glykogensynthasekinase oder der Pyruvatdehydrokinase, Lipidsenker, wie etwa HMG-CoA-Reduktasehemmer (z.B. Simvastatin, Atorvastatin), Fibrate (z.B. Bezafibrat, Fenofibrat), Nikotinsäure und deren Derivate, Cholesterolresorptionsinhibitoren wie zum Beispiel Ezetimibe, gallensäurebindende Substanzen wie zum Beispiel Colestyramin, HDL-erhöhende Verbindungen wie zum Beispiel Inhibitoren von CETP oder Regulatoren von ABC1 oder Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas, wie etwa Sibutramin oder Tetrahydrolipstatin oder β 3-Agonisten wie SB-418790 oder AD-9677. Daneben ist eine Kombination mit Medikamenten zur Beeinflussung des Bluthochdrucks wie z.B. All Antagonisten oder ACE Inhibitoren, Diuretika, β -Blocker und andere oder Kombinationen daraus geeignet.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 1 bis 100 mg, vorzugsweise 1 bis 30 mg, und bei oraler Gabe 1 bis 1000 mg, vorzugsweise 1 bis 100 mg, jeweils 1 bis 4 x täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen
5 der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol,
10 Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

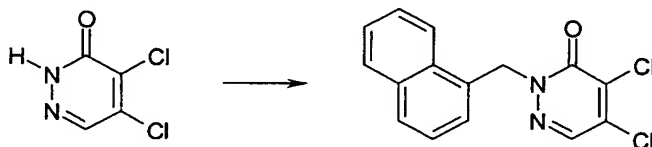
15 Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispi 11

2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-benzyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



1 a) 4,5-Dichlor-2-naphthalin-1-ylmethyl-2H-pyridazin-3-on



Zu einer Lösung von 10.0 g (60.61 mMol) 4,5-Dichlor-3-hydroxy-pyridazin in 50 ml Dimethylsulfoxid wurden 9.0 g (65 mMol) Kaliumcarbonat gegeben, dann 9.42 g (63 mMol) 1-(Chlormethyl)-naphthalin zugesetzt und 17 Stunden bei 50°C gerührt. Die dunkle Lösung wurde nach dem Abkühlen mit 300 ml dest. Wasser versetzt, dann 300 ml Dichlormethan eingerührt, über Celite abgesaugt, die wäßrige Phase abgetrennt und noch dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde in 250 ml Dichlormethan gelöst, die Lösung über Kieselgel filtriert und dann eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Petrolether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

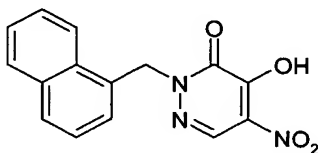
Ausbeute: 67.6% der Theorie.

$C_{15}H_{10}Cl_2N_2O$ (305.17)

Rf-Wert: 0.71 (Kieselgel, Dichlormethan)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 305/7$ (Cl)

1 b) 4-Hydroxy-2-naphthalin-1-ylmethyl-5-nitro-2H-pyridazin-3-on



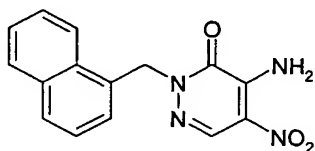
Zu einer Lösung von 12 g (39.3 mMol) 4,5-Dichlor-2-naphthalin-1-ylmethyl-2H-pyridazin-3-on in 120 ml Dimethylformamid wurde eine Lösung von 11.04 g (160 mMol) Natriumnitrit in 40 ml Wasser gegeben und das Gemisch 24 Stunden bei 85°C gerührt. Dann wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mit einer Mischung aus 30 ml halbkonzentrierter Salzsäure und 30 ml Ethanol verrührt, wobei das Produkt kristallisierte. Es wurde abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 81.7% der Theorie

$C_{15}H_{11}N_3O_4$ (297.27)

Rf-Wert: 0.32 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 19 : 1)

1 c) 4-Amino-2-naphthalin-1-ylmethyl-5-nitro-2H-pyridazin-3-on



9.4 g (31.6 mMol) 4-Hydroxy-2-naphthalin-1-ylmethyl-5-nitro-2H-pyridazin-3-on wurden mit 150 ml gesättigter methanolischer Ammoniaklösung versetzt und in der Rothbombe 24 Stunden auf 130°C erhitzt. Das Gemisch wurde am Rotationsverdampfer auf ca. 40 ml Volumen eingeeengt, das ausgefallene Produkt abgesaugt und aus Tetrahydrofuran umkristallisiert.

Ausbeute: 53.4% der Theorie

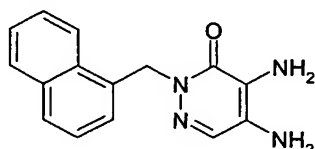
$C_{15}H_{12}N_4O_3$ (296.29)

Rf-Wert: 0.68 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 50 : 1)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 297$

$$(M - H)^- = 295$$

1 d) 4,5-Diamino-2-naphthalin-1-ylmethyl-2H-pyridazin-3-on



5

5 g (16.88 mMol) 4-Amino-2-naphthalin-1-ylmethyl-5-nitro-2H-pyridazin-3-on, gelöst in 150 ml Tetrahydrofuran, wurden unter Zusatz von 250 mg Platinoxid in einer Parr-Apparatur bei Raumtemperatur und 2 atm H₂ reduziert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat eingeeengt und das so erhaltene Rohprodukt ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet.

10

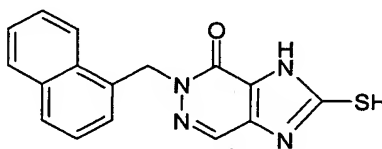
Ausbeute: 99% der Theorie

C₁₅H₁₄N₄O (266.3)

Rf-Wert: 0.14 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 19 : 1)

15

1 e) 2-Mercapto-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



Zu einer Lösung von 4.4 g (16.5 mMol) 4,5-Diamino-2-naphthalin-1-ylmethyl-2H-pyridazin-3-on in 100 ml Tetrahydrofuran wurden 4.99 g (28.0 mMol) N,N'-Thiocarbonyldiimidazol gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit ca. 30 ml Wasser versetzt, mit Salzsäure schwach angesäuert, das ausgefallene Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

20

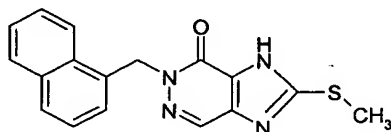
25 Ausbeute: 98% der Theorie

C₁₆H₁₂N₄OS (308.36)

Rf-Wert: 0.22 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 19 : 1)

Massenspektrum: $(M - H)^- = 307$

1 f) 2-Methylsulfanyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



Zu einer Suspension von 5.3 g (17.19 mMol) 2-Mercapto-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on in 100 ml Dichlormethan und 100 ml Methanol wurden 2.38 g (17.2 mMol) Kaliumcarbonat und 1.07 ml (17.20 mMol) Jodmethan gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand mit ca. 30 ml Wasser versetzt, mit 2N Salzsäure angesäuert, das so erhaltene Produkt abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 54.1% der Theorie

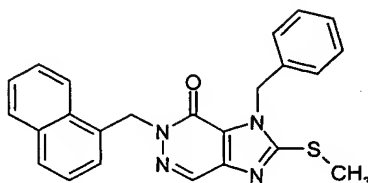
$C_{17}H_{14}N_4OS$ (322.39)

Rf-Wert: 0.70 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 50 : 1)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 323$

1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ = 2.70 (s, 3H); 5.81 (s, 2H); 7.20 (dd, 1H); 7.43 (t, 1H); 7.57 (m, 2H); 7.86 (dd, 1H); 7.95 (dd, 1H); 8.29 (dd, 1H); 8.38 (s, 1H), 13.85 (breites s, 1H) ppm.

1 g) 3-Benzyl-2-methylsulfanyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



Eine Lösung von 1.0 g (3.10mMol) 2-Methylsulfanyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on in 15 ml Dimethylformamid wurde mit 547 mg (3.20 mMol) Benzylbromid und dann mit 442 mg (3.20 mMol) Kaliumcarbonat versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde mit ca. 40 ml Wasser verdünnt und dreimal mit je 15 ml Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Elutionsmittel: Petrolether mit 10 – 20% Essigester) gereinigt.

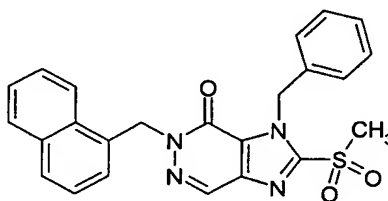
Ausbeute: 54.7% der Theorie

$C_{24}H_{20}N_4OS$ (412.52)

Rf-Wert: 0.77 (Kieselgel, Petrolether/Essigester 1 : 1)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 413$

1 h) 3-Benzyl-2-methylsulfonyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



Eine Lösung von 700 mg (1.70 mMol) 3-Benzyl-2-methylsulfanyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on in 30 ml konzentrierter Essigsäure wurde unter Rühren bei Raumtemperatur tropfenweise mit einer Lösung von 395 mg (2.50 mMol) Kaliumpermanganat versetzt und weitere zwei Stunden gerührt. Da die Oxidation noch nicht vollständig war, wurden weitere 150 mg Kaliumpermanganat, gelöst in 5 ml Wasser, zugegeben und nochmals zwei Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wurde danach mit 0.5 g Natriumhydrogensulfit versetzt,

dann mit ca. 40 ml Wasser verdünnt und dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit 5%iger Natriumhydrogensulfit-Lösung, dann mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das nach dem Einengen gewonnene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Elutionsmittel: Dichlormethan mit 1% Ethanol) gereinigt.

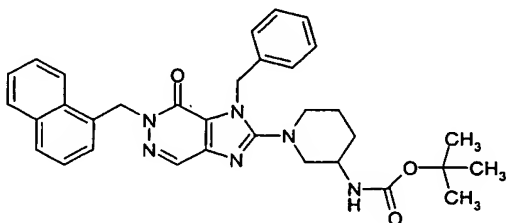
Ausbeute: 55.7% der Theorie

$C_{24}H_{20}N_4O_3S$ (444.52)

Rf-Wert: 0.41 (Kieselgel, Petrolether/Essigester 7 : 3)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 445$

1 i) [1-(1-Benzyl-6-naphthalin-1-ylmethyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester



200 mg (0.45 mMol) 3-Benzyl-2-methylsulfonyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on und 600 mg (3.0 mMol) Piperidin-3-yl-carbaminsäure-tert.-butylester wurden zusammen unter Stickstoff 16 Stunden bei 150°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann in 30 ml Dichlormethan gelöst, die Lösung mit 1N Natronlauge gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das nach dem Einengen erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Elutionsmittel: Dichlormethan mit 1 – 2% Ethanol) gereinigt.

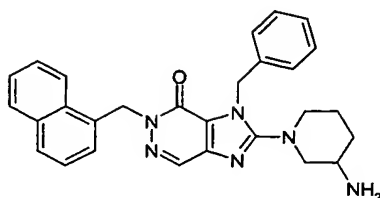
Ausbeute: 26.6% der Theorie

$C_{33}H_{36}N_6O_3$ (564.69)

Rf-Wert: 0.59 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 19 : 1)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 565$

1 j) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-benzyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on – Hydrochlorid



Eine Lösung von 60 mg (0.106 mMol) [1-(1-Benzyl-6-naphthalin-1-ylmethyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester in 5 ml Dichlormethan wurde mit 0.5 ml Trifluoressigsäure versetzt und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde zur Trockne eingedampft, der Rückstand in 5 ml Dichlormethan gelöst und die Lösung mit 1N Natronlauge und Wasser gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Es wurde erneut eingedampft, der Rückstand in einer Mischung aus je 3 ml Diethylether und Aceton gelöst und durch Zutropfen von etherischer Salzsäure das Hydrochlorid des Produktes ausgefällt. Dieses wurde abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 37.7% der Theorie

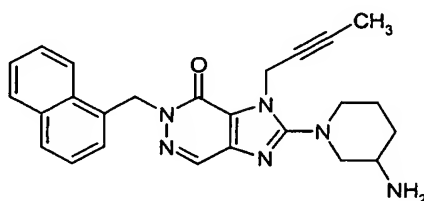
$C_{28}H_{28}N_6O \times HCl$ (501.04)

Rf-Wert: 0.22 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 19 : 1)

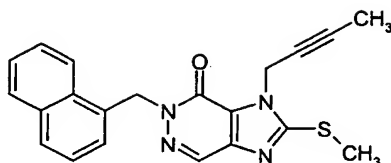
Massenspektrum: $(M + H)^+ = 465$

Beispiel 2

2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-but-2-ynyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



2 a) 3-But-2-ynyl-2-methylsulfanyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



5 Eine Lösung von 900 mg (2.79 mMol) 2-Methylsulfanyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on (Beispiel 1f) in 15 ml Dimethylformamid wurde mit 415 mg (3.0 mMol) Kaliumcarbonat und 399 mg (3.0 mMol) 1-Brom-2-butin versetzt und acht Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde das Gemisch mit ca. 30 ml Wasser verdünnt und mit Natriumchlorid gesättigt, wobei das Reaktionsprodukt auskristallisierte. Es wurde abgesaugt und durch Säulen-
10 chromatographie (Kieselgel, Elutionsmittel: Petrolether mit 10 – 50% Essigester) gereinigt.

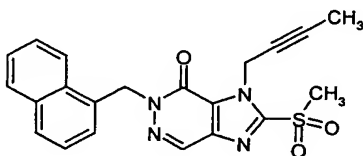
Ausbeute: 71.7% der Theorie

$C_{21}H_{18}N_4OS$ (374.47)

Rf-Wert: 0.69 (Kieselgel, Petrolether/Essigester 1 : 1)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 375$

15 **2 b) 3-But-2-ynyl-2-methylsulfonyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on**



20 Eine Lösung von 600 mg (1.60 mMol) 3-But-2-ynyl-2-methylsulfonyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on in 30 ml Eisessig wurde tropfenweise unter Rühren bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 500 mg Kaliumpermanganat in 20 ml Wasser versetzt. Nach drei Stunden bei Raum-
25 temperatur wurde eine Natriumhydrogensulfidlösung zuge tropft, bis das Reaktionsgemisch nahezu wieder entfärbt war. Dann wurde mit ca. 50 ml Wasser verdünnt

und mit Natriumchlorid gesättigt. Das dabei ausgefallene Rohprodukt wurde abgesaugt und durch Säulenchromatographie (Aluminiumoxid; Elutionsmittel: Dichlormethan) gereinigt.

Ausbeute: 43.0% der Theorie

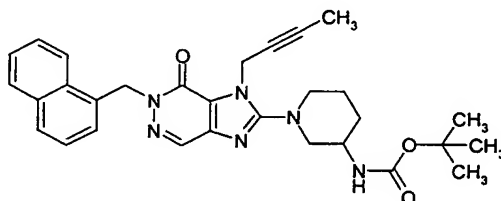
5 $C_{21}H_{18}N_4O_3S$ (406.47)

Rf-Wert: 0.70 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 19 : 1)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 407$

1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 1.80$ (s, 3H); 3.60 (s, 3H); 5.61 (s, 2H); 5.85 (s, 2H); 7.30 (dd, 1H); 7.45 (t, 1H); 7.58 (m, 2H); 7.90 (dd, 1H); 7.96 (dd, 1H); 8.30 (dd, 1H); 8.64 (s, 1H) ppm.

10 **2 c)** [1-(1-But-2-ynyl-6-naphthalin-1-ylmethyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester



15

Eine Mischung aus 260 mg (0.64 mMol) 3-But-2-ynyl-2-methylsulfonyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on und 800 mg (3.99 mMol) Piperidin-3-yl-carbaminsäure-tert.-butylester wurde unter Stickstoff zwei Stunden bei 150°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde in ca. 15 ml Dichlormethan gelöst, mit verdünnter Ammoniaklösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das nach dem Einengen erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Elutionsmittel: Dichlormethan mit 1 – 5% Ethanol) gereinigt

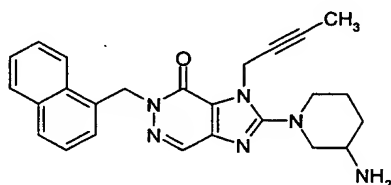
Ausbeute: 35.6% der Theorie

25 $C_{30}H_{34}N_6O_3$ (526.64)

Rf-Wert: 0.53 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 19 : 1)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 527$

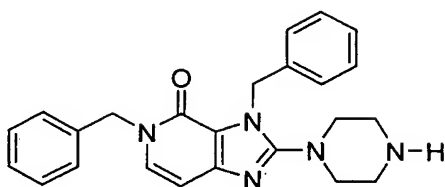
2 d) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-but-2-ynyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on - Hydrochlorid



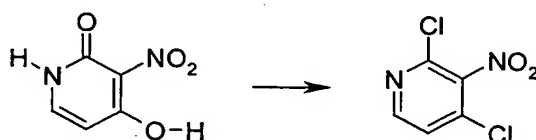
- 5 Eine Lösung von 120 mg (0.23 mMol) [1-(1-But-2-ynyl-6-naphthalin-1-ylmethyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäuretert.-butylester und 1.0 ml Trifluoressigsäure in 10 ml Dichlormethan wurde bei Raumtemperatur drei Stunden gerührt und anschließend zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in 15 ml Dichlormethan gelöst, die Lösung mit 1N
- 10 Natronlauge gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Elutionsmittel: Dichlormethan mit 2 – 5% Ethanol) gereinigt. Das Produkt wurde in 8 ml Essigester gelöst, und durch Zutropfen von etherischer Salzsäure wurde das Hydrochlorid gefällt, abgesaugt und getrocknet.
- 15 Ausbeute: 66.3% der Theorie
 $C_{25}H_{26}N_6O \times HCl$ (462.99)
Rf-Wert: 0.22 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 9 : 1)
Massenspektrum: $(M + H)^+ = 427$
 1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 1.69$ (m, 2H); 1.80 (s, 3H); 1.93 (m, 1H); 2.07 (m, 1H); 3.20 (m, 2H); 3.40 (m, 1H); 3.52 (m, 1H); 3.73 (m, 1H); 5.19 (m, 2H); 5.80 (s, 2H); 7.22 (d, 1H); 7.45 (t, 1H); 7.57 (m, 2H); 7.88 (dd, 1H); 7.96 (d, 1H); 8.29 (d, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.40 (breites s, 3H) ppm.

Beispiel 3

3,5-Dibenzyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on



3 a) 2,4-Dichlor-3-nitropyridin



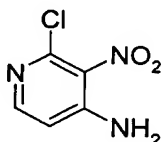
- 5 Eine Lösung von 30.0 g (0.192 Mol) 2,4-Dihydroxy-3-nitropyridin in 300 ml Phosphoroxychlorid wurde 50 Stunden zum Rückfluß erhitzt, dann ca. 200 ml Phosphoroxychlorid abdestilliert und der Rückstand mit Eiswasser (ca. 300 ml) zersetzt. Die so erhaltene dunkle Lösung wurde zweimal mit je 150 ml Essigester extrahiert, die organischen Phasen mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen,
- 10 getrocknet und eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, Elutionsmittel: Dichlormethan).
Ausbeute: 75% der Theorie.

Rf-Wert: 0.88 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: $M^+ = 192/4/6$

15

3 b) 4-Amino-2-chlor-3-nitropyridin



- Eine Lösung von 28.0 g (0.193 Mol) 2,4-Dichlor-3-nitropyridin in 300 ml mit Ammoniak gesättigtem Ethanol wurde bei Raumtemperatur vier Tage lang gerührt, dann
- 20

zur Trockne eingedampft und das so erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, Elutionsmittel: Dichlormethan mit 0 – 5 % Ethanol).

Ausbeute: 71% der Theorie.

$C_5H_4ClN_3O_2$ (173.56)

5 Massenspektrum: $(M + H)^+ = 174/6$

3 c) 4-Amino-2-hydroxy-3-nitropyridin



10 Eine Lösung von 18.0 g (104 mMol) 4-Amino-2-chlor-3-nitropyridin in 120 ml Dimethylsulfoxid und 30 ml Wasser wurde vier Stunden bei 130°C gerührt. Die Lösung wurde dann abgekühlt und über Nacht unter Eiskühlung stehengelassen. Das dabei auskristallisierte Produkt wurde abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und bei 50°C getrocknet.

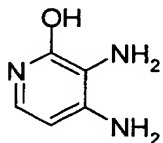
15 Ausbeute: 69% der Theorie.

$C_5H_5N_3O_3$ (155.11)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 156$

$(M-H)^- = 154$

20 3 d) 3,4-Diamino-2-hydroxypyridin



11.0 g (71 mMol) 4-Amino-2-hydroxy-3-nitropyridin wurden in 150 ml Dimethylformamid gelöst und bei Raumtemperatur durch katalytische Hydrierung (Pd/C 10%) reduziert.

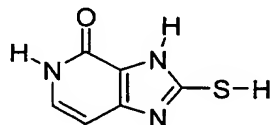
25 Ausbeute: 83% der Theorie.

$C_5H_7N_3O$ (125.13)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 126$

3 e) 2-Mercapto-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on

5



Eine Suspension von 5.0 g (39.96 mMol) 3,4-Diamino-2-hydroxypyridin und 12.82 g (80.0 mMol) Kalium-ethylxanthogenat in 100 ml Ethanol wurde drei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde dann auf Raumtemperatur abgekühlt und mit ca. 20 ml Diethylether versetzt. Das ausgefallene Produkt wurde abfiltriert, mit ca. 10 ml Diethylether gewaschen, getrocknet, in ca. 30 ml Wasser gelöst und diese Lösung mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Das dabei ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, mit 15 ml Wasser gewaschen und bei 50°C getrocknet. Ausbeute: 82% der Theorie.

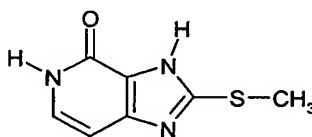
$C_6H_5N_3OS$ (167.19)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 168$

$(M - H)^- = 166$

3 f) 2-Methylmercapto-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on

20



Zu einer Suspension von 5.30 g (31.7 mMol) 2-Mercapto-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on in 100 ml Dichlormethan und 50 ml Methanol wurden 4.38 g (31.7 mMol) Kaliumcarbonat und 1.97 ml (31.7 mMol) Methyljodid gegeben und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden weitere 15 ml Methanol zugegeben und ungelöste Bestandteile abfiltriert. Das Filtrat wurde

eingedampft und das so erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, Elutionsmittel: Dichlormethan mit 5-25% Ethanol).

Ausbeute: 96% der Theorie.

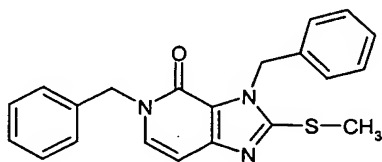
$C_7H_7N_3OS$ (181.22)

5 Rf-Wert: 0.53 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 9 : 1)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 182$

1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 2.62$ (s, 3H); 6.40 (breites s, 1H); 7.03 (d, 1H); 11.12 (breites s, 1H); 12.95 (breites d, 1H) ppm.

10 **3 g)** 3,5-Dibenzyl-2-methylmercapto-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on



15 Zu einer Lösung von 362 mg (2.0 mMol) 2-Methylmercapto-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on in 5.0 ml Dimethylformamid wurden 553 mg (4.0 mMol) Kaliumcarbonat und 0.48 ml (4.0 mMol) Benzylbromid gegeben und diese Mischung drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 10 ml Wasser verdünnt und dreimal mit je 10 ml Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte wurden getrocknet und eingeeengt, das so erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, Elutionsmittel: Dichlormethan mit 0-3% Ethanol).

Ausbeute: 26% der Theorie.

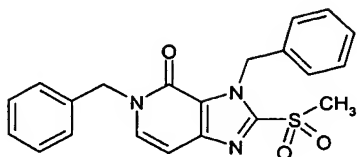
$C_{21}H_{19}N_3OS$ (361.47)

Rf-Wert: 0.62 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 19 : 1)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 362$

25 1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 2.67$ (s, 3H); 5.21 (s, 2H); 5.62 (s, 2H); 6.63 (d, 1H); 7.20 – 7.37 (m, 10 H); 7.56 (d, 1H) ppm.

3 h) 3,5-Dibenzyl-2-methansulfonyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on



Zu einer Lösung von 181 mg (0.50 mMol) 3,5-Dibenzyl-2-methylmercapto-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on in 10 ml Dichlormethan wurde bei Raumtemperatur unter Rühren eine Lösung von 190 mg (1.10 mMol) 3-Chlor-peroxybenzoessäure in 5 ml Dichlormethan tropfenweise zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde noch weitere 30 Minuten gerührt, dann das Reaktionsgemisch mit ca. 25 ml 5%iger Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt, die organische Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt, in dem ca. 20% der Methansulfinyl-Verbindung enthalten war, wurde ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet.

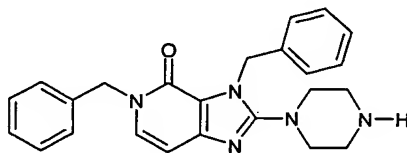
Ausbeute: ca. 75% der Theorie

$C_{21}H_{19}N_3O_3S$ (393.47)

Rf-Wert: 0.66 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 19 : 1)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 394$

3 i) 3,5-Dibenzyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on



860 mg (10 mMol) Piperazin wurden unter Kühlung tropfenweise mit 660 mg (11 mMol) Eisessig versetzt, dann 180 mg 3,5-Dibenzyl-2-methansulfonyl-3,5-dihydro-[imidazo4,5-c]pyridin-4-on (Rohprodukt aus Beispiel 3 h) hinzugefügt und das Gemisch 24 Stunden bei 150°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurden ca. 10 ml Wasser zugegeben, mit konzentrierter Ammoniaklösung alkalisch gestellt und das Gemisch dreimal mit je 5 ml Dichlormethan extrahiert. Die Extrakte wurden über

Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Elutionsmittel: Petrolether mit 20 – 60% Essigester) gereinigt.

Ausbeute: 5.5% der Theorie

5 $C_{24}H_{25}N_5O$ (399.50)

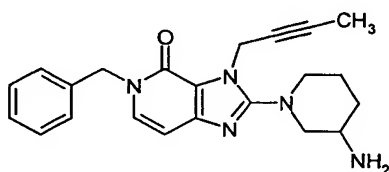
Rf-Wert: 0.28 (Kieselgel, Petrolether/Essigester 7 : 3)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 400$

Beispiel 4

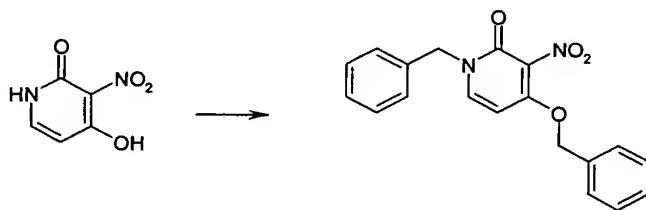
10

2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-5-benzyl-3-but-2-ynyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on



4 a) 1-Benzyl-4-benzyloxy-3-nitro-pyridin-2-on

15



Eine Lösung von 4.68 g (30 mMol) 2,4-Dihydroxy-3-nitro-pyridin in 100 ml Dimethylformamid wurde bei Raumtemperatur portionsweise mit 2.88 g (60 mMol) einer 50%igen Suspension von Natriumhydrid in Paraffinöl versetzt und 15 Minuten gerührt. Dann wurden 8.91 ml (75 mMol) Benzylbromid hinzugefügt und 24 Stunden bei 80°C gerührt. Die Lösung wurde dann vorsichtig in ca. 250 ml Wasser eingerührt und dreimal mit je 70 ml Essigester extrahiert. Die Extrakte wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet und im

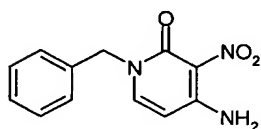
Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Diethylether verrieben, abgesaugt und getrocknet. Das so erhaltene Produkt wurde ohne Reinigung weiterverarbeitet.

Ausbeute: 59% der Theorie.

5 $C_{19}H_{16}N_2O_4$ (336.35)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 337$

4 b) 4-Amino-1-benzyl-3-nitro-pyridin-2-on



10

Zu einer Lösung von 5.5 g (16.3 mMol) 1-Benzyl-4-benzyloxy-3-nitro-pyridin-2-on in 50 ml Dichlormethan wurden 20 ml einer gesättigten ethanolischen Ammoniaklösung gegeben und im geschlossenen Kolben 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde zur Trockne eingedampft, der

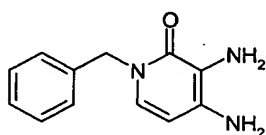
15 Rückstand mit Diethylether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 97% der Theorie.

$C_{12}H_{11}N_3O_3$ (245.24)

Rf-Wert: 0.31 (Kieselgel; Dichlormethan / Ethanol 19 : 1)

20 4 c) 1-Benzyl-3,4-diamino-pyridin-2-on



3.9 g (15.9 mMol) 4-Amino-1-benzyl-3-nitro-pyridin-2-on, gelöst in 250 ml Tetrahydrofuran, wurden über Platinoxid bei 50 psi H_2 -Druck und Raumtemperatur hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde das Filtrat eingedampft und der Rückstand roh weiterverarbeitet.

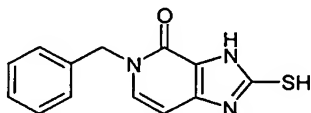
25

Ausbeute: 99% der Theorie.

$C_{12}H_{13}N_3O$ (215.26)

4 d) 5-Benzyl-2-mercapto-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on

5



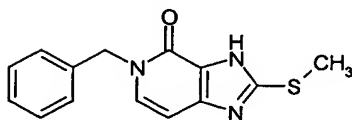
Eine Lösung von 3.40 g (15.8 mMol) 1-Benzyl-3,4-diamino-pyridin-2-on und 4.99 g (28.0 mMol) N,N'-Thiocarbonyl-diimidazol in 200 ml Tetrahydrofuran wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, dann eingedampft, der Rückstand mit ca. 50 ml Wasser versetzt, mit 2N Salzsäure auf pH 7 eingestellt und diese Lösung ca. 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das dabei ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, mit ca. 50 ml Wasser gewaschen und bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 98% der Theorie.

$C_{13}H_{11}N_3OS$ (257.32)

Rf-Wert.: 0.45 (Kieselgel; Dichlormethan / Ethanol 9 : 1)

4 e) 5-Benzyl-2-methylsulfanyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on



4.0 g (15.55 mMol) 5-Benzyl-2-mercapto-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on wurden in einer Mischung aus 100 ml Dichlormethan und 50 ml Methanol suspendiert, dann 2.15 g (15.55 mMol) Kaliumcarbonat und 0.97 ml (15.55 mMol) Jodmethan zugegeben und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde filtriert, das Filtrat eingeeengt und der Rückstand roh weiter umgesetzt.

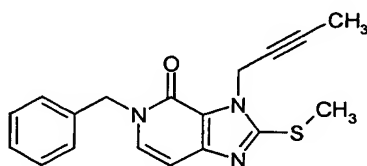
Ausbeute: 94% der Theorie.

$C_{14}H_{13}N_3OS$ (271.34)

Rf-Wert:: 0.49 (Kieselgel; Dichlormethan / Ethanol 9 : 1)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 272$

4 f) 5-Benzyl-3-but-2-ynyl-2-methylsulfanyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-
5 on



Zu einer Lösung von 4.0 g (14.7 mMol) 5-Benzyl-2-methylsulfanyl-3,5-dihydro-
imidazo[4,5-c]pyridin-4-on und 1.31 ml (15.0 mMol) 1-Brom-2-butin in 100 ml
10 Dimethylformamid wurden 2.07 g (15.0 mMol) Kaliumcarbonat gegeben und eine
Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden dann ca. 200 ml gesättigte
Natriumchlorid-Lösung hinzugegeben und dreimal mit je 50 ml Essigester
extrahiert. Die Extrakte wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen,
über Natriumsulfat getrocknet und eiedampft. Das so erhaltene Rohprodukt
15 wurde durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel; Elutionsmittel:
Dichlormethan mit 0 – 2% Ethanol).

Ausbeute: 48% der Theorie.

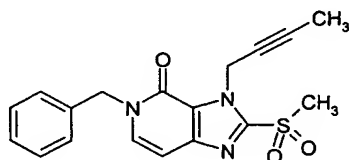
$C_{18}H_{17}N_3OS$ (323.42)

Rf-Wert:: 0.71 (Kieselgel; Dichlormethan / Ethanol 9 : 1)

20 1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 1.78$ (s, 3H); 2.70 (s, 3H); 5.18 (s, 2H); 5.23 (s,
2H); 6.61 (d, 1H); 7.23 – 7.38 (m, 5H); 7.53 (d, 1H) ppm.

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 324$

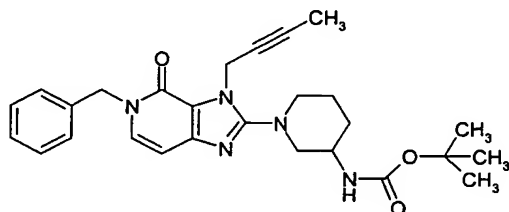
4 g) 5-Benzyl-3-but-2-ynyl-2-methylsulfonyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on



- 5 Zu einer Lösung von 400 mg (1.24 mMol) 5-Benzyl-3-but-2-ynyl-2-methylsulfonyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on in 10 ml konzentrierter Essigsäure wurde langsam unter Rühren eine Lösung von 316 mg (2.0 mMol) Kaliumpermanganat in 10 ml Wasser getropft. Nach drei Stunden bei Raumtemperatur wurden 400 mg Natriumbisulfit ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) hinzugefügt und mit ca. 30 ml Wasser verdünnt. Es
- 10 wurde fünfmal mit je 30 ml Dichlormethan extrahiert, die Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das so erhaltene Produkt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.
- Ausbeute: 50% der Theorie.
- $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (355.42)
- 15 Rf-Wert:: 0.40 (Kieselgel; Dichlormethan / Ethanol 19 : 1)
- Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 356$

4 h) [1-(5-Benzyl-3-but-2-ynyl-4-oxo-4,5-dihydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert-butylester

20



- Ein Gemisch aus 220 mg (0.62 mMol) 5-Benzyl-3-but-2-ynyl-2-methylsulfonyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on und 781.1 mg (3.90 mMol) Piperidin-3-yl-carbaminsäure-tert-butylester wurde unter Stickstoff 5 Stunden auf 170°C erhitzt.
- 25 Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das so erhaltene Rohprodukt

durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel; Elutionsmittel: Dichlormethan mit 0 – 3% Ethanol).

Ausbeute: 23% der Theorie

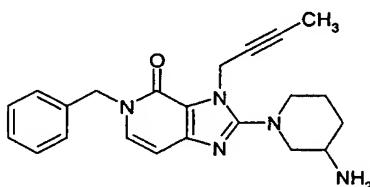
$C_{27}H_{33}N_5O_3$ (475.60)

5 Rf-Wert:: 0.32 (Kieselgel; Dichlormethan / Ethanol 19 : 1)

Massenspektrum: $M^+ = 475$

$(M + H)^+ = 476$

10 4 i) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-5-benzyl-3-but-2-ynyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on



15 Eine Lösung von 70.0 mg (0.147 mMol) [1-(5-Benzyl-3-but-2-ynyl-4-oxo-4,5-dihydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert-butylester und 0.5 ml Trifluoressigsäure in 3.0 ml Dichlormethan wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde dann im Vakuum eingedampft und der Rückstand in ca. 5 ml Dichlormethan gelöst. Diese Lösung wurde mit ca. 5 ml 1N Natronlauge gewaschen, dann über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in ca. 3 ml Essigester gelöst, und durch Zutropfen von
20 etherischer Salzsäure wurde das Produkt als Hydrochlorid gefällt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 41% der Theorie.

$C_{22}H_{25}N_5O \times HCl$ (411.94)

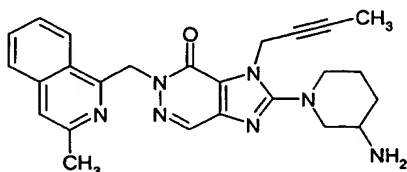
Rf-Wert: 0.22 (Kieselgel; Dichlormethan / Ethanol 9 : 1)

25 Massenspektrum: $M^+ = 375$

$(M + H)^+ = 376$

B ispi 17

2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-but-2-ynyl-5-(3-methyl-isochinolin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



5

Hergestellt analog Beispiel 1j aus {1-[1-But-2-ynyl-6-(3-methyl-isocholin-1-ylmethyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]-piperidin-3-yl}-carbaminsäure-tert-buylester und Tifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 57% der Theorie.

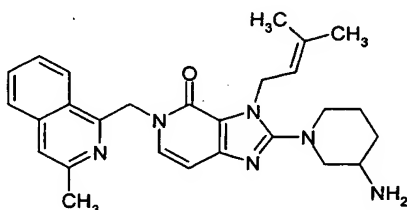
10 $C_{25}H_{27}N_7O \times HCl$ (477.99)

Rf-Wert: 0.13 (Kieselgel; Dichlormethan / Ethanol 9 : 1)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 442$

Beispiel 86

15 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(3-methyl-but-2-enyl)-5-(3-methyl-isochinolin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Tifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 84% der Theorie.

$C_{27}H_{32}N_6O$ (456.59)

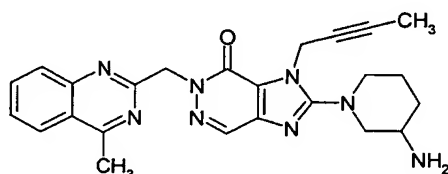
Massenspektrum: $(M + H)^+ = 457$

¹H-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ = 1.11 – 1.25 (m, 1H); 1.57 – 1.90 (m, 9H); 2.50 – 2.65 (m, 1H); 2.75 – 2.88 (m, 2H); 3.25 – 3.45 (m, 2H); 4.81 (d, 2H); 5.33 (t, 1H); 5.78 (s, 2H); 6.48 (d, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.58 – 7.65 (m, 2H); 7.72 (t, 1H); 7.89 (d, 1H); 8.40 (d, 1H) ppm.

5

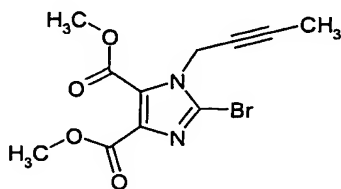
Beispiel 136

2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-but-2-ynyl-5-(4-methyl-chinazolin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro[4,5-d]pyridazin-4-on



10

136 a) 2-Brom-1-but-2-ynyl-1H-imidazol-4,5-dicarbonsäure-dimethylester



Eine Lösung von 15.0 g (57.0 mMol) 2-Brom-imidazol-4,5-dicarbonsäure-dimethylester, 5.15 ml (57.0 mMol) 1-Brom-2-butin und 50 ml N,N-Diisopropylethylamin in 280 ml Tetrahydrofuran wurde eine Stunde zum Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde eingedampft, der Rückstand mit ca. 100 ml Wasser versetzt und dreimal mit je 70 ml Essigester extrahiert. Die Extrakte wurden mit 50 ml Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel; Elutionsmittel: Dichlormethan mit 0 – 2% Ethanol).

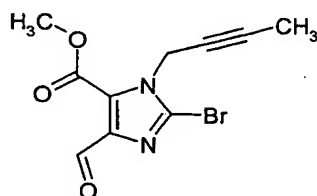
Ausbeute: 75% der Theorie.

C₁₁H₁₁BrN₂O₄ (315.13)

R_f-Wert:: 0.82 (Kieselgel; Dichlormethan / Ethanol 9 : 1)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 315/317$

136 b) 2-Brom-3-but-2-ynyl-5-formyl-3H-imidazol-4-carbonsäure-methylester



5



Zu einer Lösung von 13.5 g (42.84 mMol) 2-Brom-1-but-2-ynyl-1H-imidazol-4,5-dicarbonsäure-dimethylester in 220 ml Tetrahydrofuran wurden unter Argon-Atmosphäre bei -70°C 43 ml (43 mMol) einer 1-molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran innerhalb 20 Minuten zugetropft. Es wurde weitere 4 Stunden bei -70°C gerührt, dann 20 ml einer Mischung aus 1M Salzsäure und Tetrahydrofuran zugetropft. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur wurden ca. 200 ml Wasser hinzugegeben und dreimal mit je 70 ml Essigester extrahiert. Die Extrakte wurden getrocknet und eingeeengt, und das so erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel; Elutionsmittel: Petrolether mit 20 – 50% Essigester).

Ausbeute: 52% der Theorie.

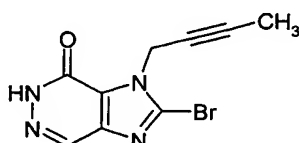


$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_3$ (285.10)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 285/287$

^1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 1.80$ (s, 3H); 3.93 (s, 3H); 5.11 (s, 2H); 10.12 (s, 1H) ppm.

136 c) 2-Brom-3-but-2-ynyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



Zu einer Lösung von 1.80 g (6.31 mMol) 2-Brom-3-but-2-ynyl-5-formyl-3*H*-imidazol-4-carbonsäure-methylester in 25 ml Ethanol wurden bei Raumtemperatur 0.31 ml Hydrazinhydrat (99%, 6.31 mMol) , gelöst in 1 ml Ethanol, zugetropft. Fünf Minuten später wurden 1.5 ml konzentrierte Essigsäure zugefügt und 30 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der ausgefallene Feststoff abgesaugt, mit 10 ml Ethanol und 20 ml Diethylether gewaschen und getrocknet.

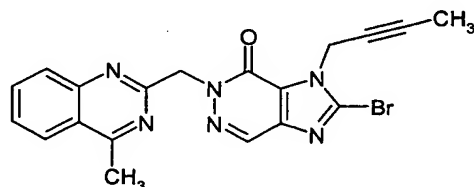
Ausbeute: 74% der Theorie.

$C_9H_7BrN_4O$ (267.09)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 267/269$

1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 1.80$ (s, 3H); 5.28 (s, 2H); 8.38 (s, 1H); 12.99 (s, 1H) ppm.

136 d) 2-Brom-3-but-2-ynyl-5-(4-methyl-chinazolin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



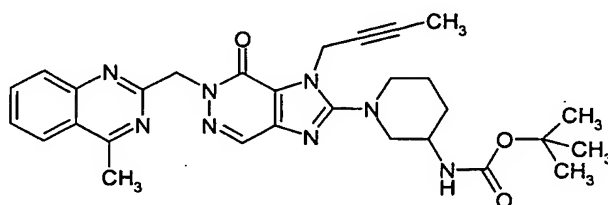
Zu einer Lösung von 300 mg (1.12 mMol) 2-Brom-3-but-2-ynyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on und 260.1 mg (1.35 mMol) 2-Chlormethyl-4-methyl-chinazolin in 4.0 ml Dimethylformamid wurden 489 mg (1.5 mMol)

Cäsiumcarbonat gegeben und dieses Gemisch 2 Stunden unter Argon-Atmosphäre bei 80°C gerührt. Dann wurde mit 10 ml Wasser verdünnt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das dabei ausgefallene Rohprodukt wurde abgesaugt und durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel; Elutionsmittel: Petrolether mit 20 – 50% Essigester).

Ausbeute: 51% der Theorie.

$C_{19}H_{15}BrN_6O$ (423.28)

136 e) {1-[1-But-2-ynyl-6-(4-methyl-chinazolin-2-ylmethyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]-piperidin-3-yl}-carbaminsäure-tert-butylester



5

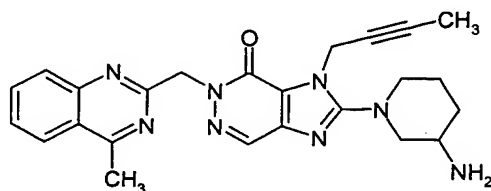
Eine Lösung von 240 mg (0.567 mMol) 2-Brom-3-but-2-ynyl-5-(4-methyl-chinazolin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on und 140.2 mg (0.70 mMol) Piperidin-3-yl-carbaminsäure-tert-butylester in 4 ml Dimethylsulfoxid wurde mit 95 mg (0.9 mMol) Natriumcarbonat versetzt und 3 Stunden bei 80°C gerührt. Dann wurden nochmals 50 mg Piperidin-3-yl-carbaminsäure-tert-butylester hinzugefügt und weitere 2 Stunden bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit 10 ml Wasser versetzt und 30 Minuten gerührt. Das dabei ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, mit 5 ml Wasser gewaschen und getrocknet.

15

Ausbeute: 81% der Theorie.

$C_{29}H_{34}N_8O_3$ (542.65)

136 f) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-but-2-ynyl-5-(4-methyl-chinazolin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro[4,5-d]pyridazin-4-on



20

Hergestellt analog 1j aus 240 mg (0.442 mMol) {1-[1-But-2-ynyl-6-(4-methyl-chinazolin-2-ylmethyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]-

piperidin-3-yl}-carbaminsäure-tert-butylester mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 56% der Theorie.

$C_{24}H_{26}N_8O$ (442.53)

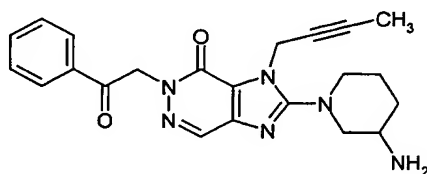
5 Rf-Wert:: 0.42 (Kieselgel; Dichlormethan / Ethanol 9 : 1 unter Zusatz von 1 Tropfen konz. Ammoniak-Lösung)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 443$

1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 1.23 - 1.37$ (m, 1H); $1.60 - 1.95$ (m, 6H); $2.75 - 3.10$ (m, 6H); $3.58 - 3.72$ (m, 2H); 5.10 (s, 2H); 5.61 (s, 2H); 7.70 (t, 1H); 7.82 (d, 1H); 7.93 (t, 1H); 8.28 (d, 1H); 8.30 (s, 1H); ppm (austauschbare Protonen nicht sichtbar).

Beispiel 178

2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-but-2-ynyl-5-(2-oxo-2-phenyl-ethyl)-3,5-dihydro-
15 imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspalten der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

20 Ausbeute: 79% der Theorie.

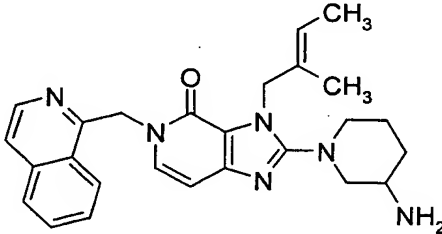
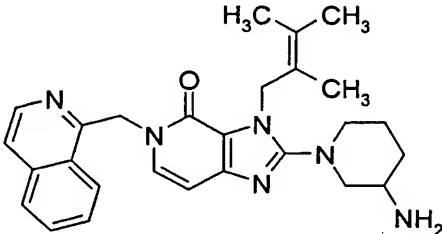
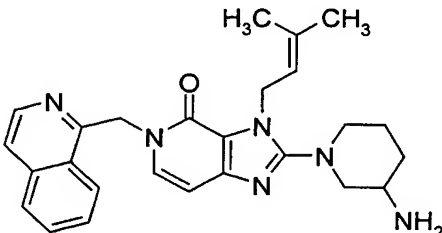
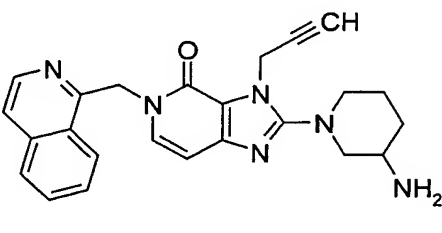
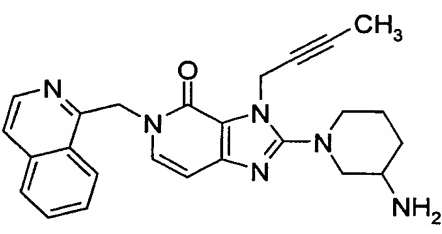
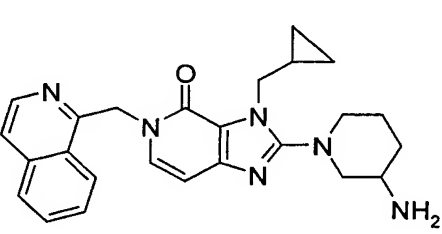
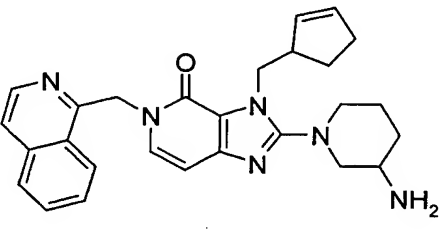
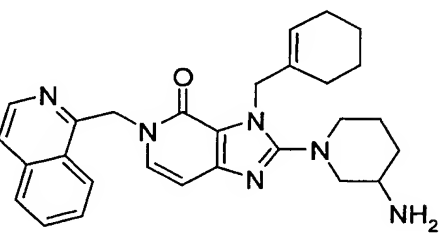
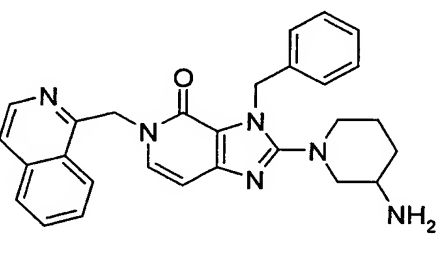
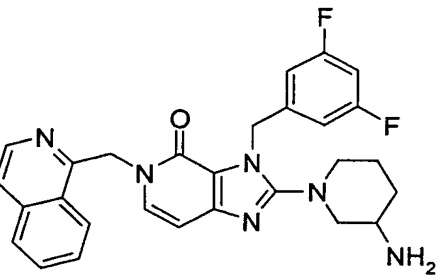
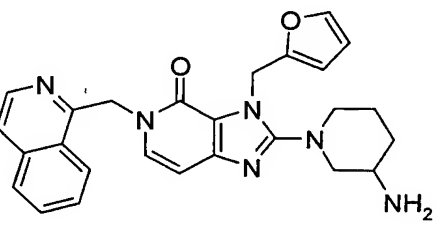
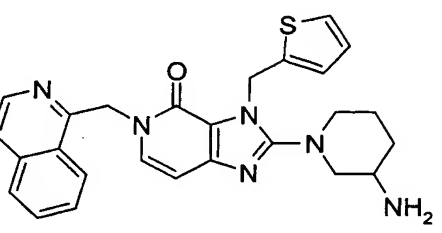
$C_{23}H_{28}N_6O_2$ (420.51)

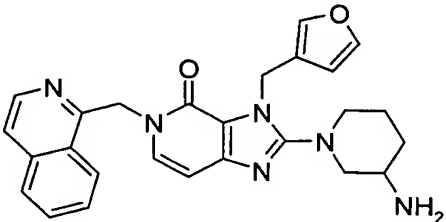
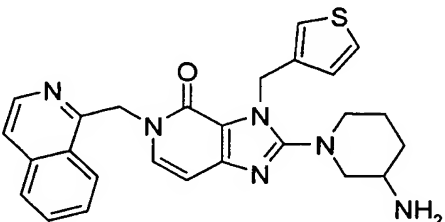
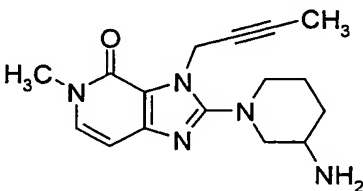
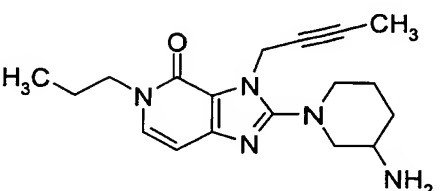
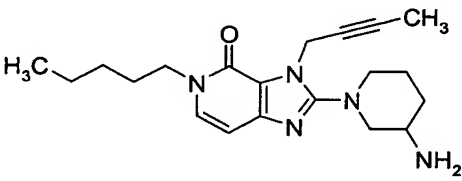
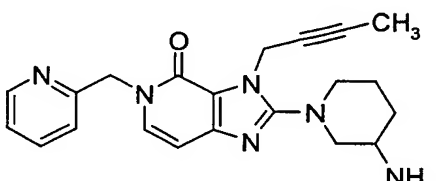
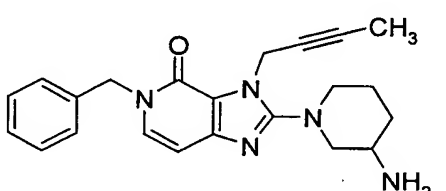
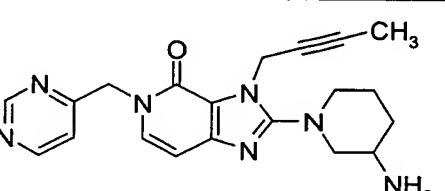
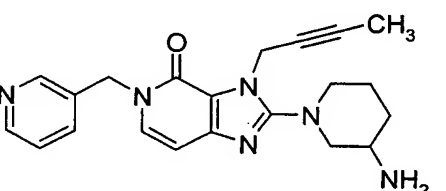
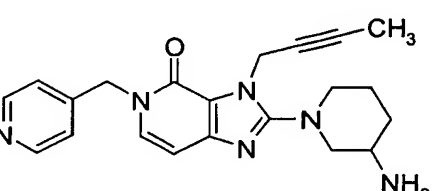
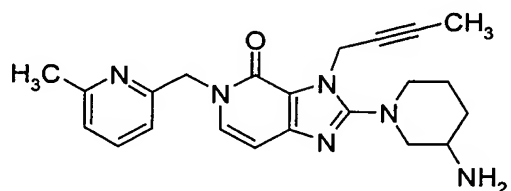
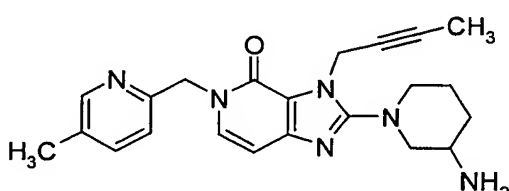
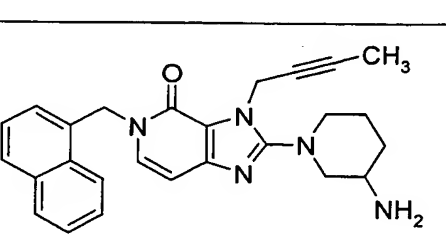
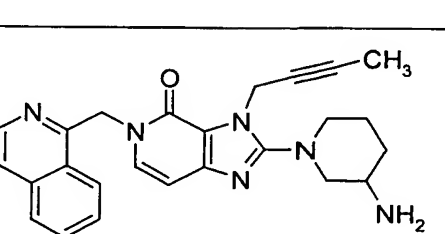
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 421$

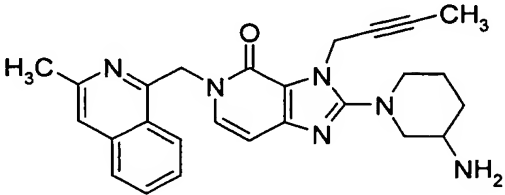
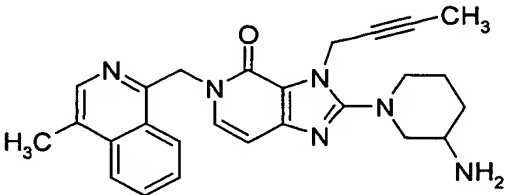
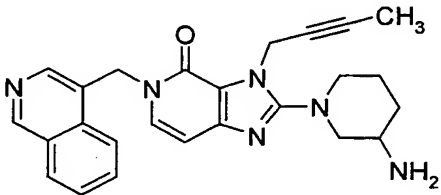
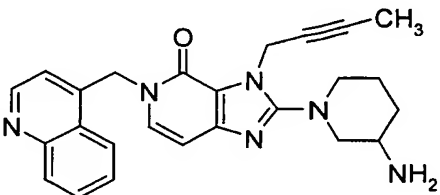
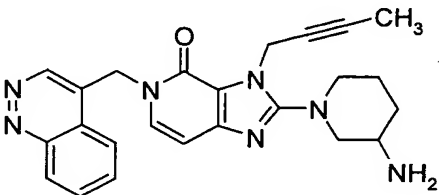
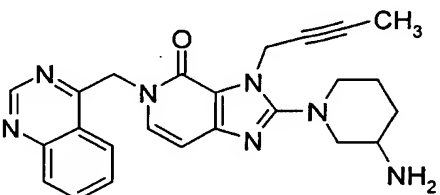
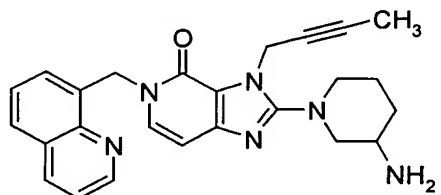
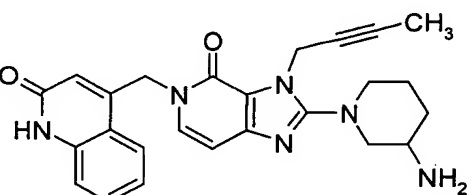
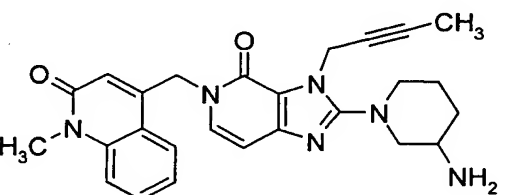
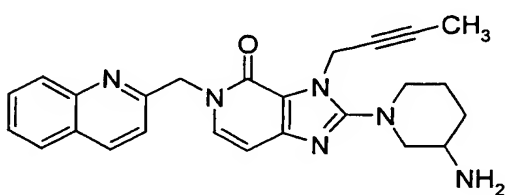
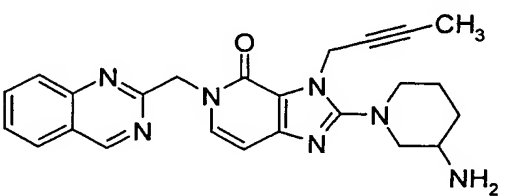
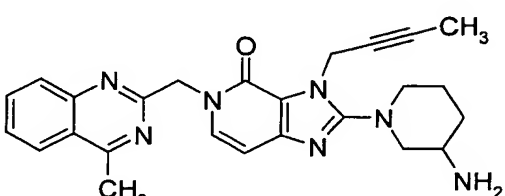
1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 1.16 - 1.27$ (m, 1H); $1.60 - 1.95$ (m, 9H); 2.65 (dd, 1H); 2.88 (m, 2H); $3.35 - 3.54$ (m, 2H); 4.87 (d, 2H); 5.33 (t, 1H); 5.70 (s, 2H);
25 7.60 (t, 2H); 7.72 (t, 1H); 8.07 (d, 2H); 8.30 (s, 1H) ppm.

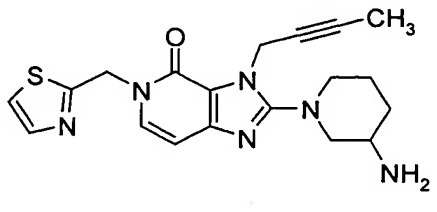
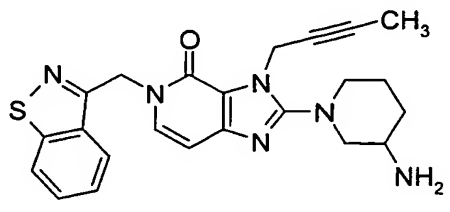
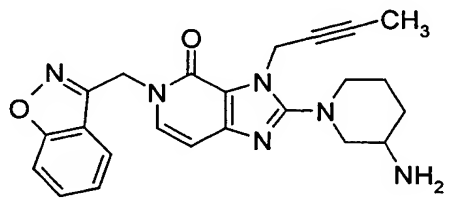
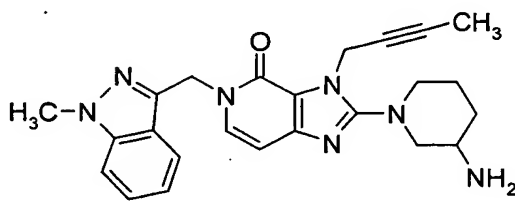
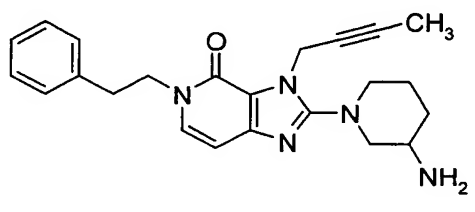
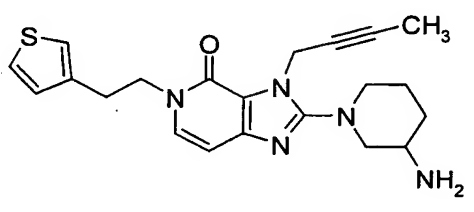
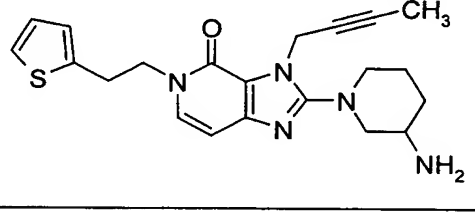
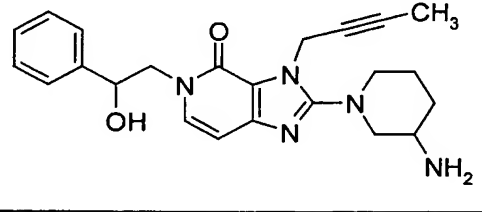
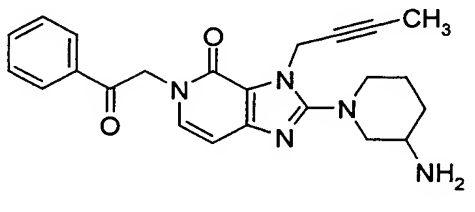
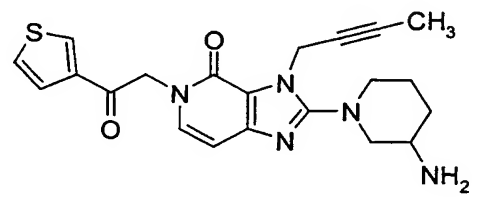
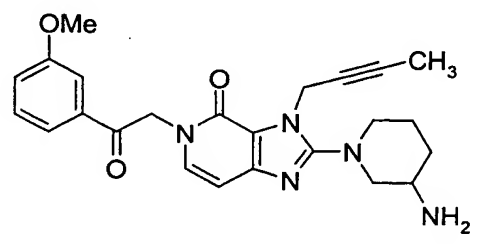
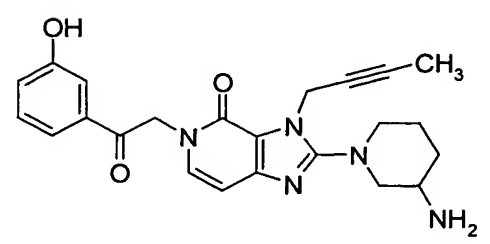
Analog den vorstehend genannten Beispielen und anderen literaturbekannten Verfahren können die folgenden Verbindungen hergestellt werden:

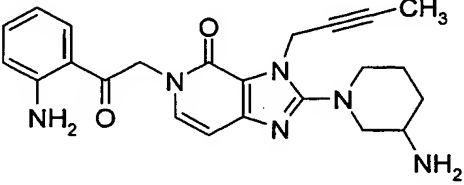
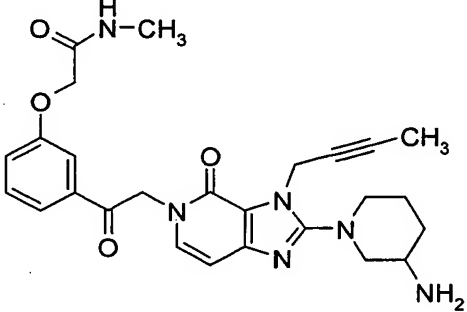
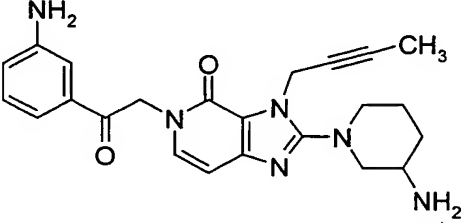
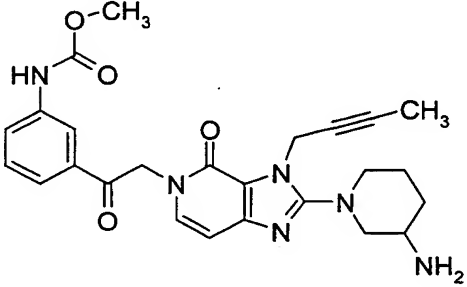
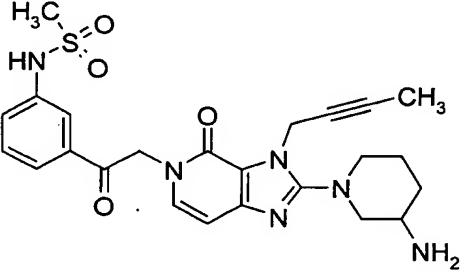
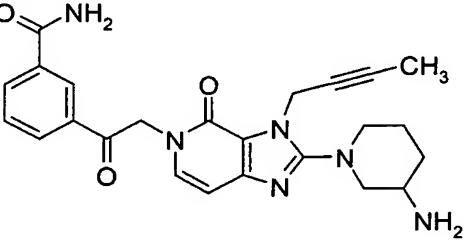
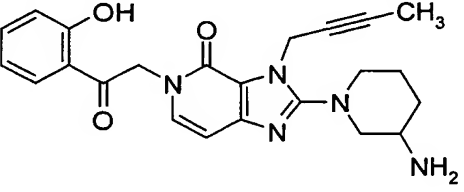
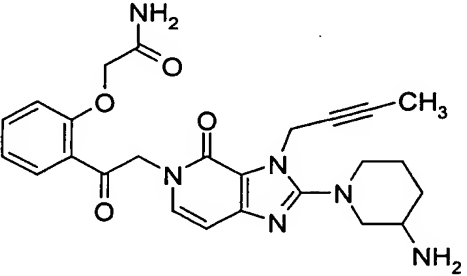
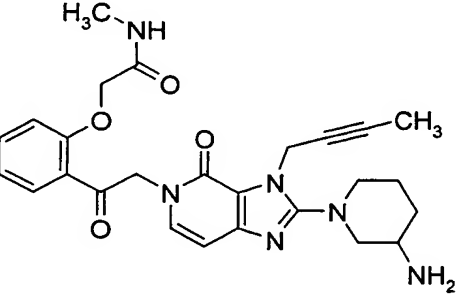
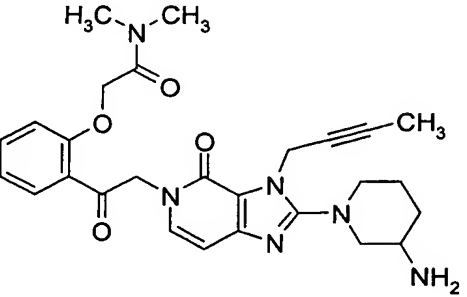
Bsp.	Struktur	Bsp.	Struktur
(1)		(2)	
(3)		(4)	
(5)		(6)	
(7)		(8)	
(9)		(10)	

(11)		(12)	
(13)		(14)	
(15)		(16)	
(17)		(18)	
(19)		(20)	
(21)		(22)	

(23)		(24)	
(25)		(26)	
(27)		(28)	
(29)		(30)	
(31)		(32)	
(33)		(34)	
(35)		(36)	

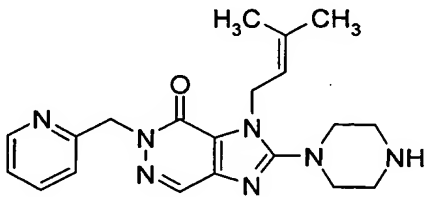
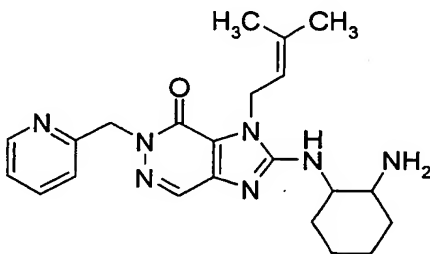
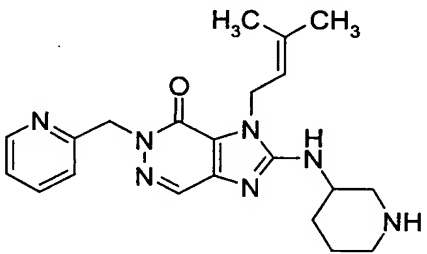
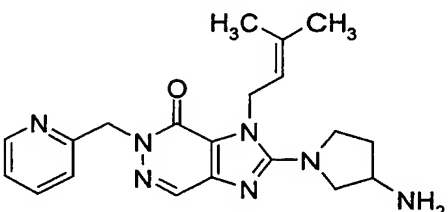
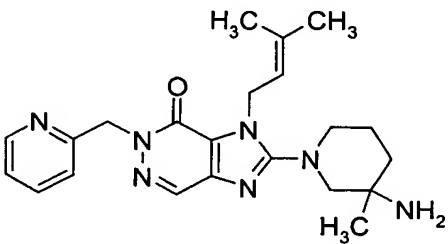
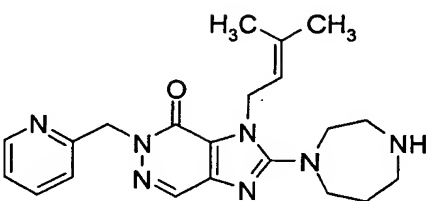
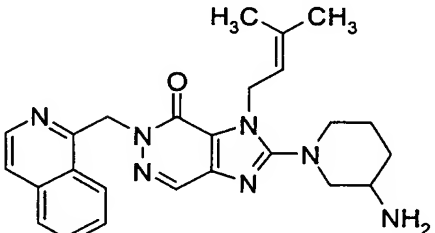
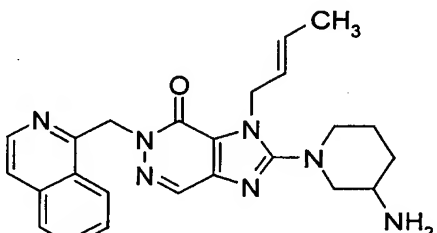
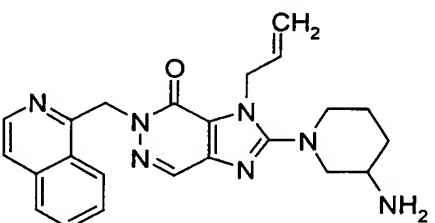
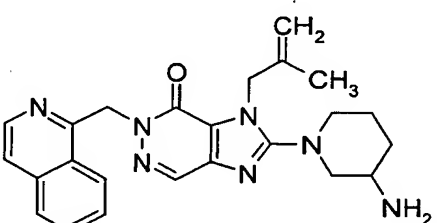
(37)		(38)	
(39)		(40)	
(41)		(42)	
(43)		(44)	
(45)		(46)	
(47)		(48)	

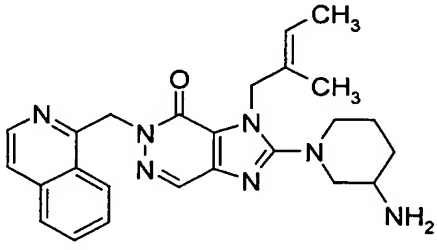
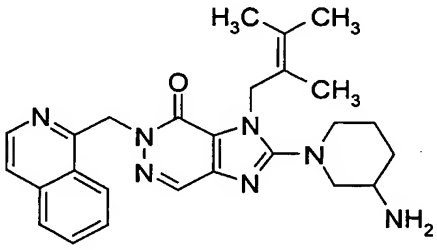
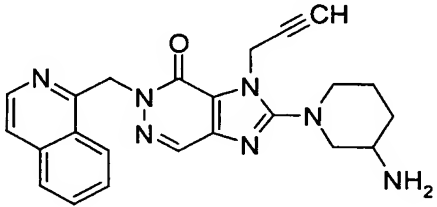
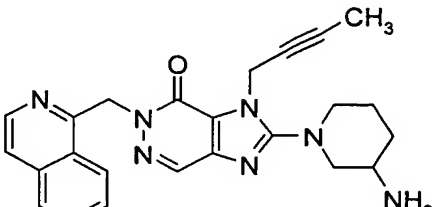
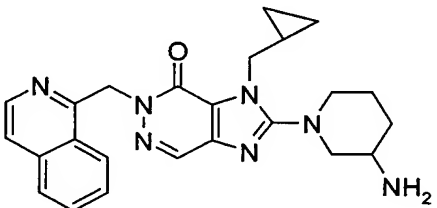
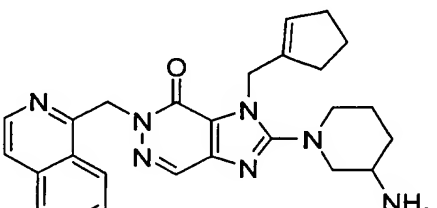
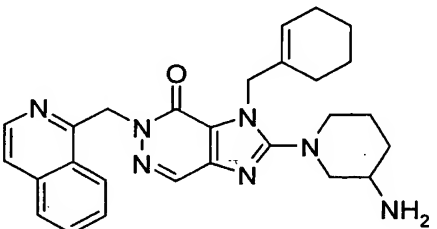
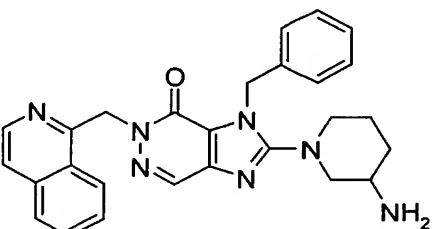
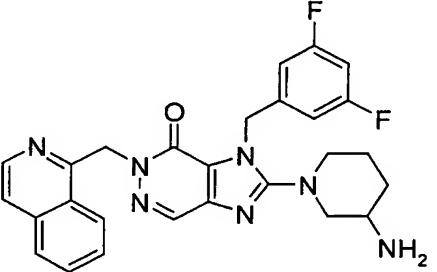
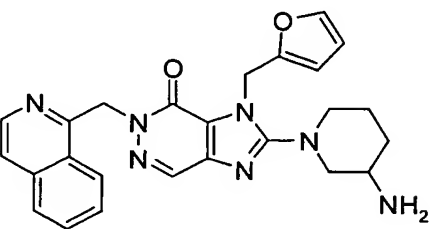
(49)		(50)	
(51)		(52)	
(53)		(54)	
(55)		(56)	
(57)		(58)	
(59)		(60)	

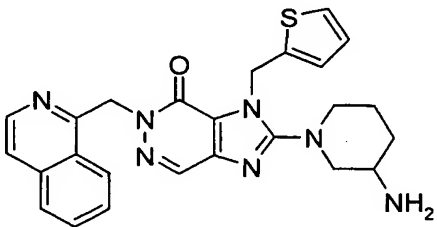
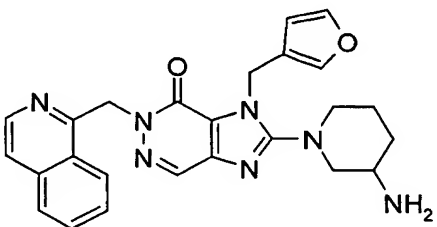
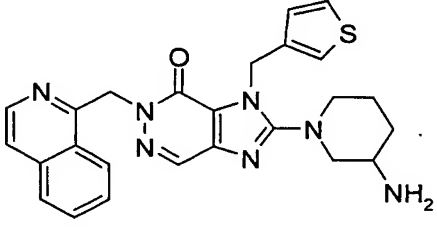
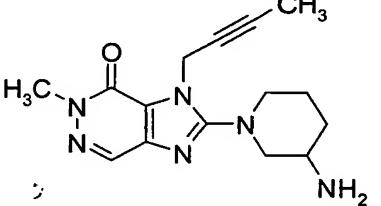
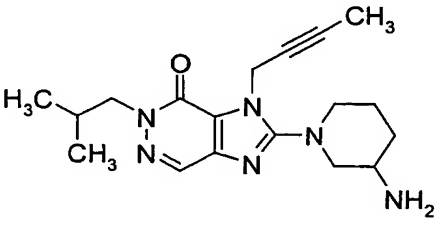
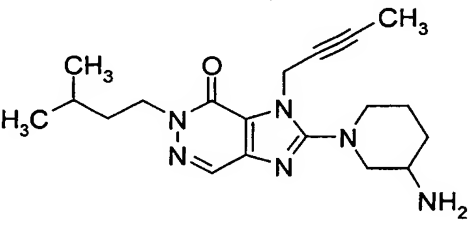
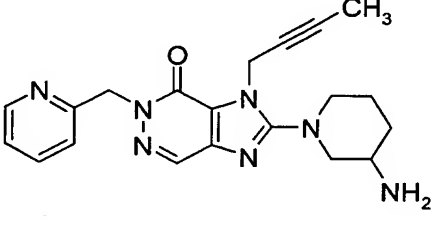
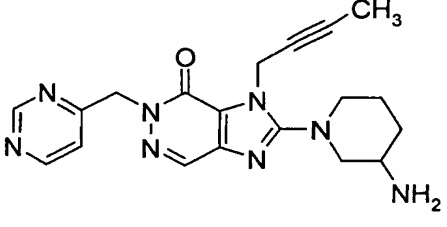
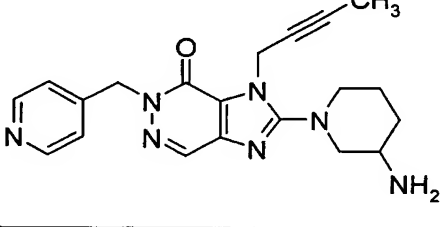
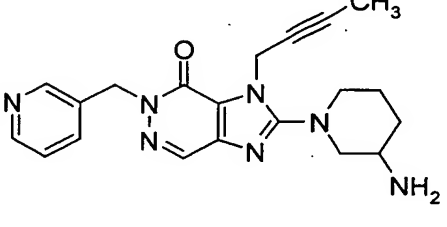
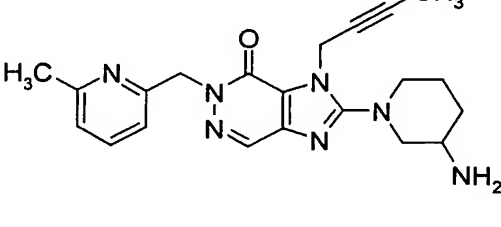
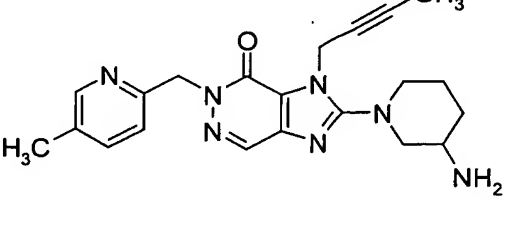
(61)		(62)	
(63)		(64)	
(65)		(66)	
(67)		(68)	
(69)		(70)	

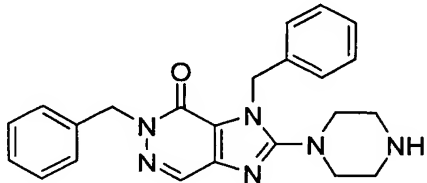
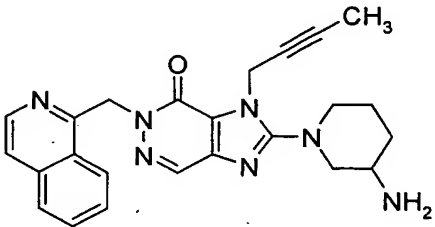
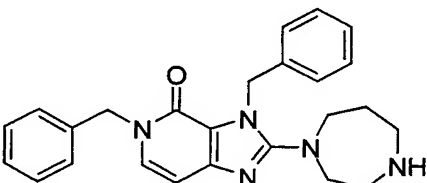
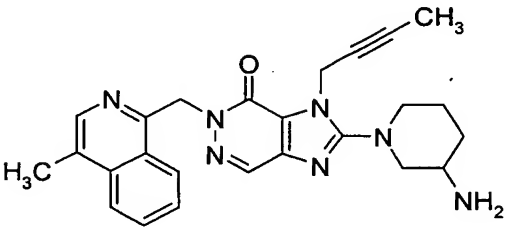
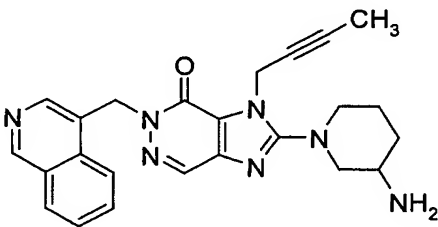
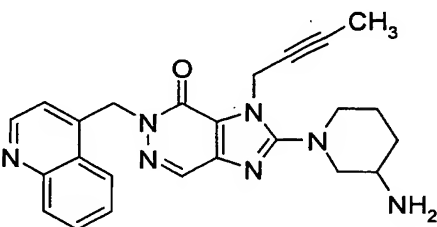
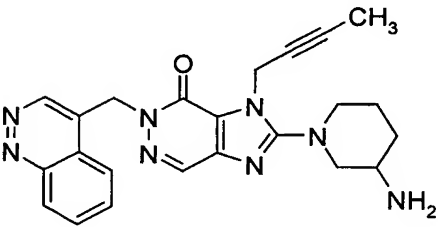
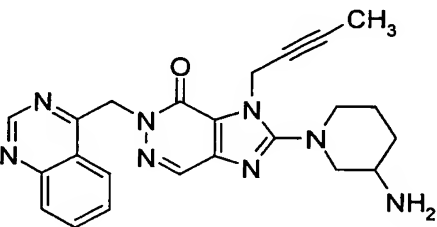
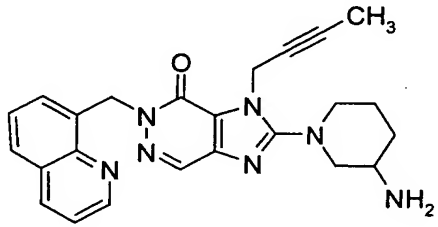
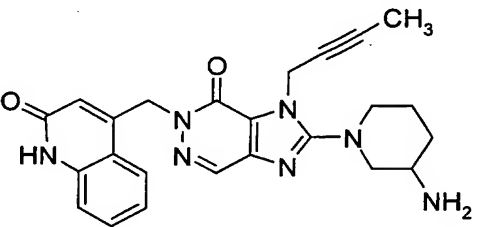
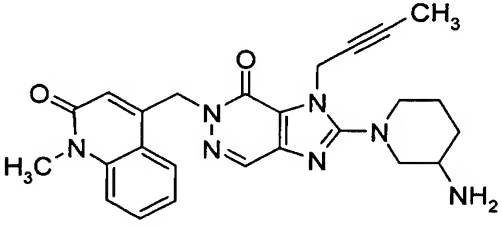
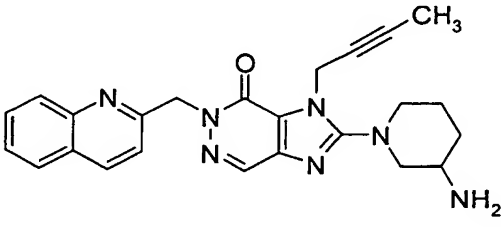
(71)		(72)	
(73)		(74)	
(75)		(76)	
(77)		(78)	
(79)		(80)	

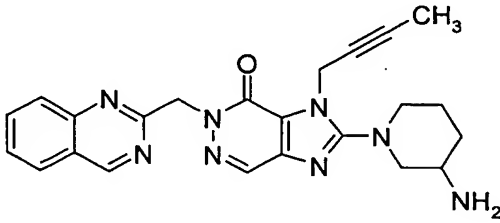
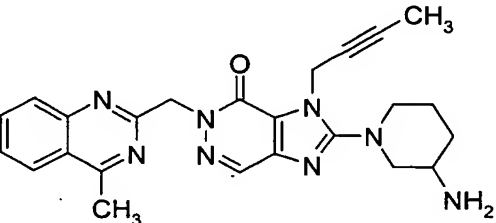
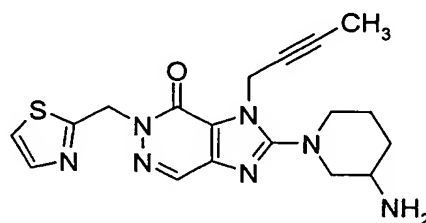
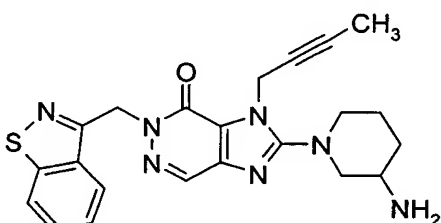
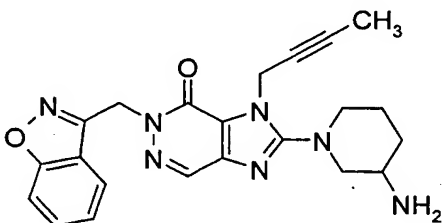
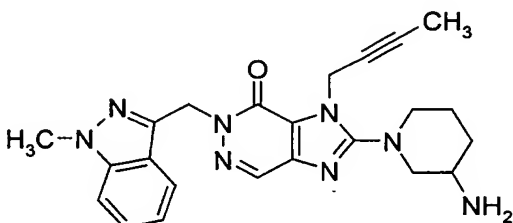
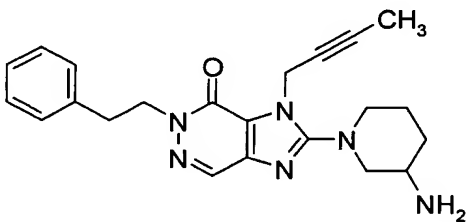
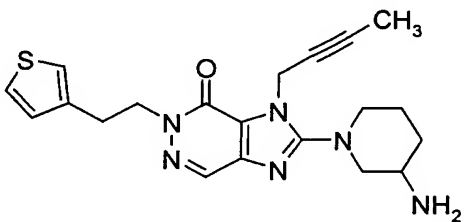
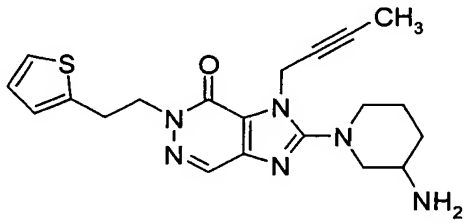
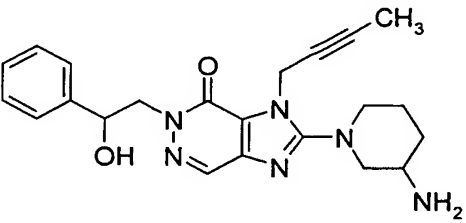
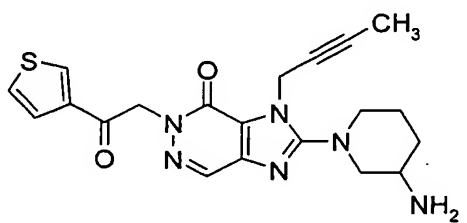
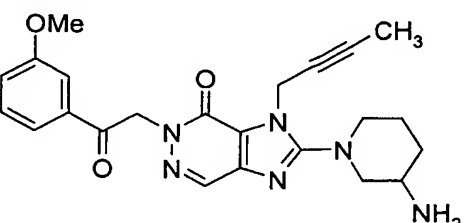
(81)		(82)	
(83)		(84)	
(85)		(86)	
(87)		(88)	
(89)		(90)	

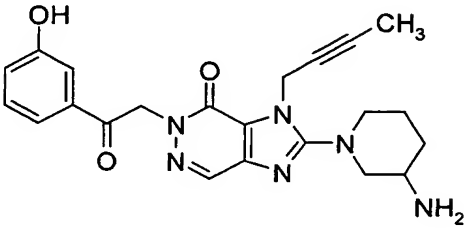
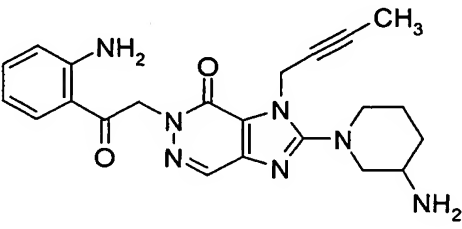
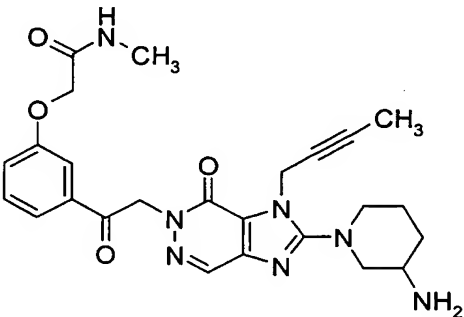
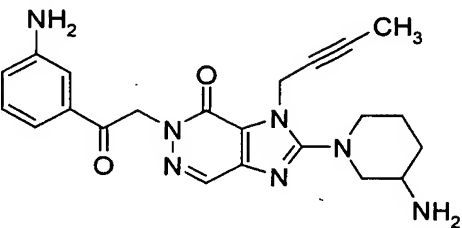
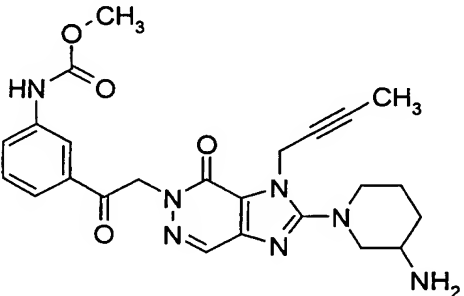
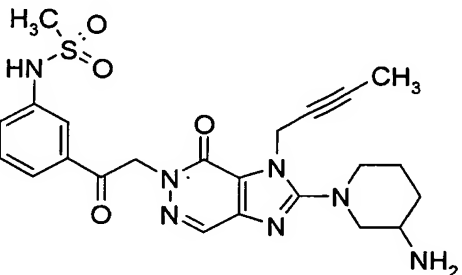
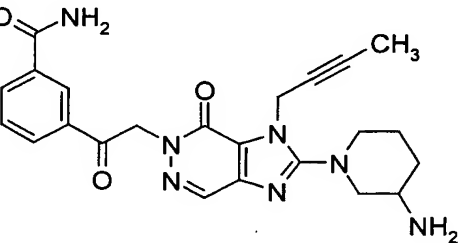
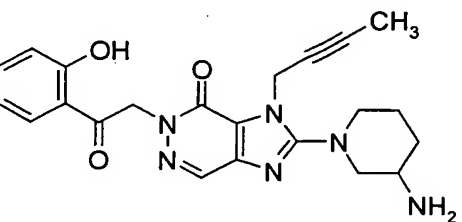
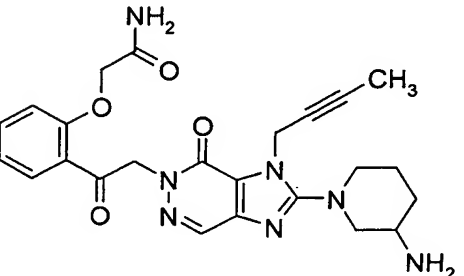
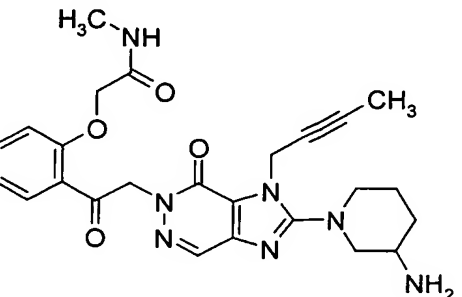
(91)		(92)	
(93)		(94)	
(95)		(96)	
(97)		(98)	
(99)		(100)	

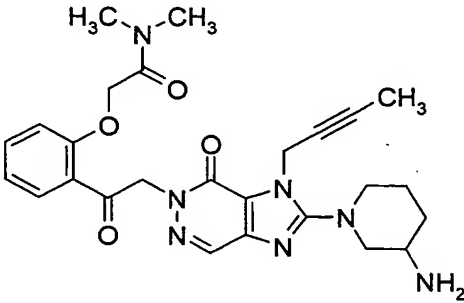
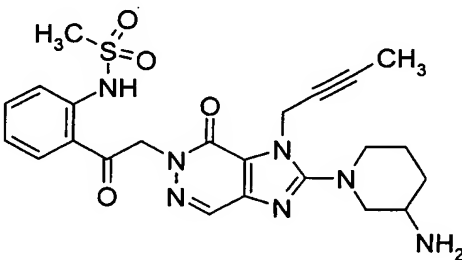
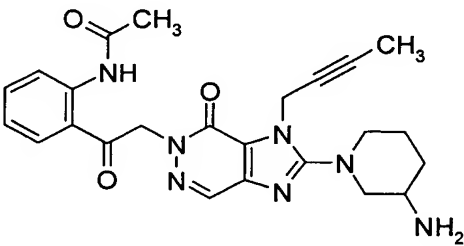
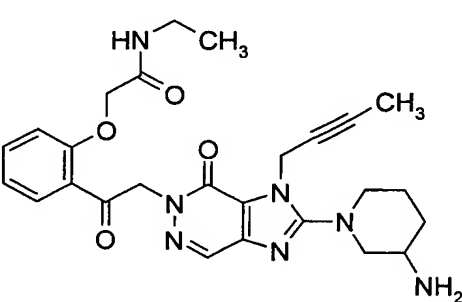
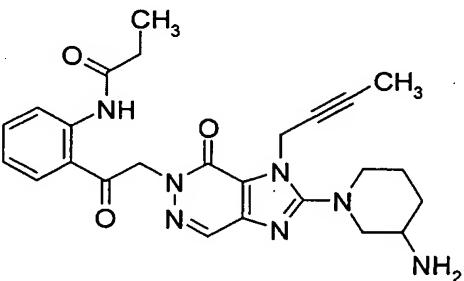
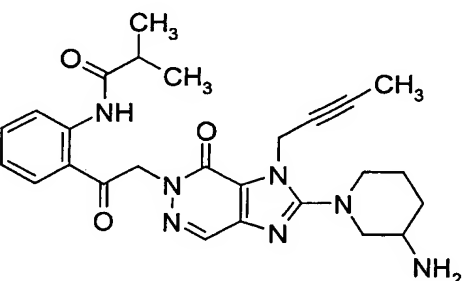
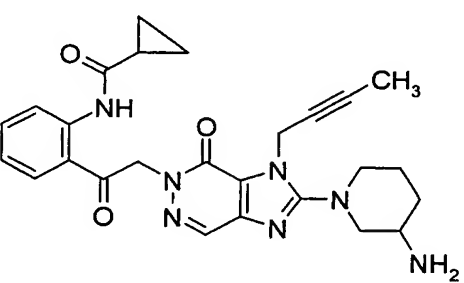
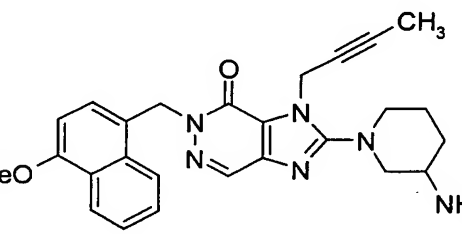
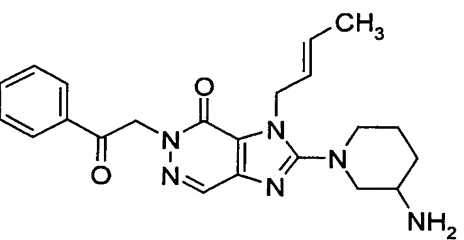
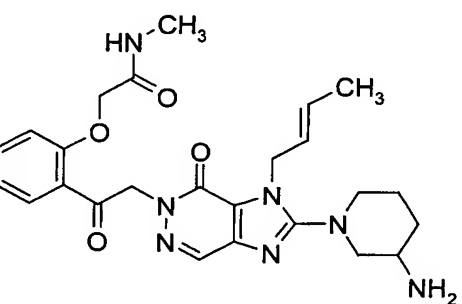
(101)		(102)	
(103)		(104)	
(105)		(106)	
(107)		(108)	
(109)		(110)	

(111)		(112)	
(113)		(114)	
(115)		(116)	
(117)		(118)	
(119)		(120)	
(121)		(122)	

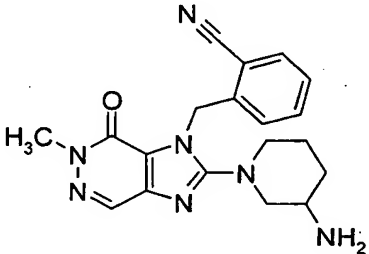
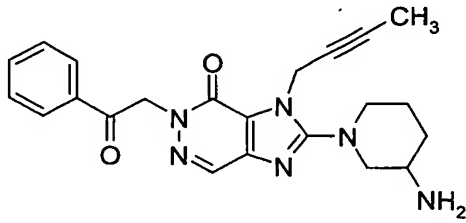
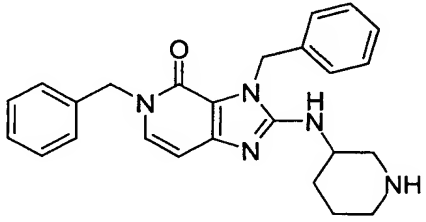
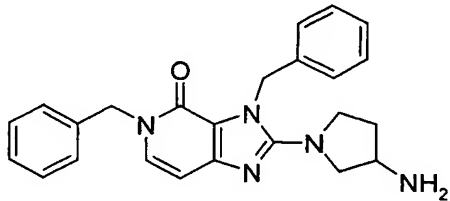
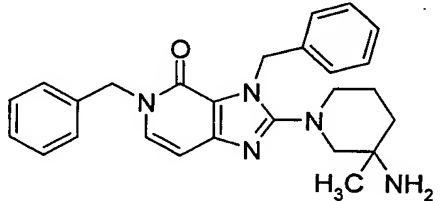
(123)		(124)	
(125)		(126)	
(127)		(128)	
(129)		(130)	
(131)		(132)	
(133)		(134)	

(135)		(136)	
(137)		(138)	
(139)		(140)	
(141)		(142)	
(143)		(144)	
(145)		(146)	

(147)		(148)	
(149)		(150)	
(151)		(152)	
(153)		(154)	
(155)		(156)	

(157)		(158)	
(159)		(160)	
(161)		(162)	
(163)		(164)	
(165)		(166)	

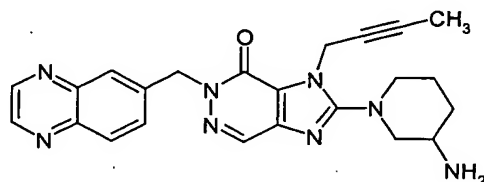
(167)		(168)	
(169)		(170)	
(171)		(172)	
(173)		(174)	
(175)		(176)	

(177)		(178)	
(179)		(180)	
(181)			

Beispiel 182

2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-but-2-ynyl-5-(chinoxalin-6-ylmethyl)-3,5-dihydro[4,5-d]pyridazin-4-on

5



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 69% der Theorie.

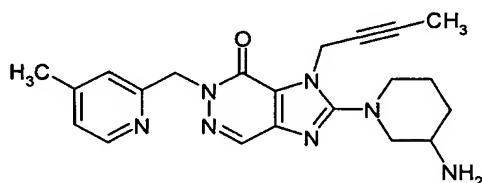
10 C₂₃H₂₄N₈O (428.50)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 429$

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 1.22 - 1.33$ (m, 1H); $1.60 - 1.94$ (m 5H); $2.75 - 3.08$ (m, 3H); $3.53 - 3.70$ (m, 2H); 5.10 (s, 2H); 5.60 (s, 2H); 7.79 (dd, 1H); 7.90 (s, 1H); 8.08 (d, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.92 (s, 2H) ppm (austauschbare Protonen nicht sichtbar).

Beispiel 183

2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-but-2-ynyl-5-(4-methyl-pyridin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro[4,5-d]pyridazin-4-on



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 90% der Theorie.

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O} \times 2 \text{ HCl}$ (464.40)

Rf-Wert.: 0.43 (Kieselgel; Dichlormethan / Methanol 7 : 3)

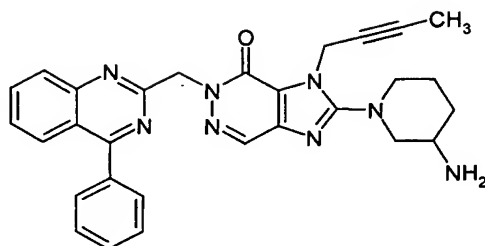
Massenspektrum: $(M + H)^+ = 392$

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 1.65 - 1.80$ (m, 2H); 1.80 (s, 3H); $1.90 - 2.10$ (m, 2H); $3.15 - 3.43$ (m, 3H); $3.45 - 3.55$ (m, 1H); $3.72 - 3.82$ (m, 1H); 5.18 (q, 2H); 5.70 (s, 2H); 7.58 (s, 1H); 7.79 (d, 1H); 8.39 (s, 1H); 8.60 (breites s; 2H); 8.73 (d, 1H) ppm.

Beispiel 184

2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-but-2-ynyl-5-(4-phenyl-chinazolin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro[4,5-d]pyridazin-4-on

70



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

5 Ausbeute: 63% der Theorie.

$C_{29}H_{28}N_8O$ (504.60)

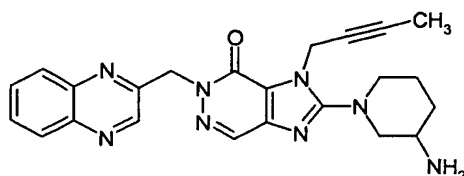
Massenspektrum: $(M + H)^+ = 505$

1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 1.22 - 1.33$ (m, 1H); $1.60 - 1.95$ (m, 5H); 2.78 (dd, 1H); $2.85 - 3.06$ (m, 2H); $3.56 - 3.72$ (m, 2H); 5.11 (s, 2H); 5.72 (s, 2H); $7.56 - 7.75$ (m, 6H); $7.90 - 8.03$ (m, 2H); 8.08 (d, 1H); 8.30 (s, 1H) ppm.

Beispiel 185

2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-but-2-ynyl-5-(chinoxalin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro[4,5-d]pyridazin-4-on

15



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 88% der Theorie.

20 $C_{23}H_{24}N_8O \times HCl$ (464.96)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 429$

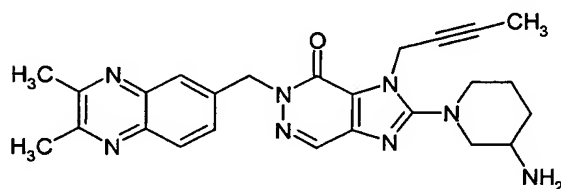
1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 1.63 - 1.75$ (m, 2H); 1.77 (s, 3H); $1.88 - 2.10$ (m, 2H); $3.13 - 3.26$ (m, 2H); $3.35 - 3.56$ (m, 2H); 3.75 (dd, 1H); 5.15 (q, 2H); 5.71 (s, 2H); $7.80 - 7.86$ (m, 2H); 7.99 (m, 1H); 8.09 (m, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.45 (breites s, 2H); 8.92 (s, 1H) ppm.

25

B ispi l 186

2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-but-2-ynyl-5-(2,3-dimethyl-chinoxalin-6-ylmethyl)-3,5-dihydro[4,5-d]pyridazin-4-on

5



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

10 Ausbeute: 52% der Theorie.

$C_{25}H_{28}N_8O$ (456.56)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 457$

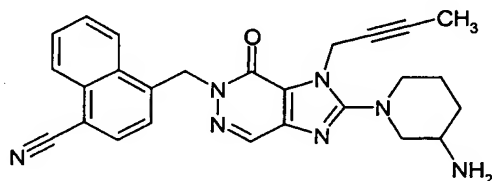
1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 1.18 - 1.31$ (m, 1H); $1.58 - 1.72$ (m, 1H); $1.73 - 1.93$ (m, 5H); 2.66 (s, 3H); 2.68 (s, 3H); 2.75 (dd, 1H); $2.83 - 3.05$ (m, 1H); $3.55 - 3.68$ (m, 2H); 5.10 (s, 2H); 5.53 (s, 2H); 7.62 (dd, 1H); 7.70 (s, 1H); 7.92 (d, 1H); 8.31 (s, 1H) ppm.

15

Beispiel 187

2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-but-2-ynyl-5-(4-cyano-naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro[4,5-d]pyridazin-4-on

20



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 62% der Theorie.

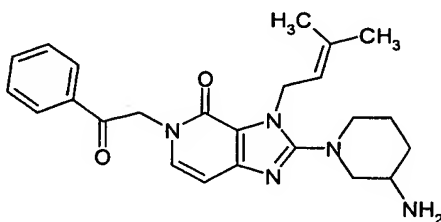
$C_{26}H_{25}N_7O$ (451.53)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 452$

1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 1.22 - 1.32$ (m, 1H); $1.58 - 1.71$ (m, 1H); $1.75 - 1.93$ (m, 5H); 2.77 (dd, 1H); $2.83 - 3.05$ (m, 2H); $3.55 - 3.70$ (m, 2H); 5.60 (s, 2H); 5.88 (s, 2H); 7.28 (d, 1H); $7.76 - 7.88$ (m, 2H); 8.10 (d, 1H); 8.17 (d, 1H); 8.30 (s, 1H); 8.47 (d, 1H) ppm.

Beispiel 188

10 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(3-methyl-but-2-enyl)-5-(2-oxo-2-phenyl-ethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on



15 Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 69% der Theorie.

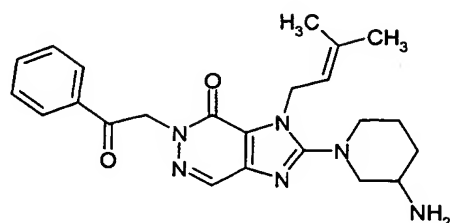
$C_{24}H_{29}NO_2$ (419.53)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 420$

20 1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 1.15 - 1.27$ (m, 1H); $1.57 - 1.92$ (m, 9H); $2.55 - 2.70$ (m, 2H); $2.76 - 2.92$ (m, 2H); 3.41 (dt, 1H); 4.80 (d, 2H); 5.32 (t, 1H); 5.04 (s, 2H); 6.51 (d, 1H); 7.34 (d, 1H); 7.60 (t, 2H); 7.70 (t, 1H); 8.08 (d, 2H) ppm.

Beispiel 189

25 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(3-methyl-but-2-enyl)-5-(2-oxo-2-phenyl-ethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 88% der Theorie.

5 C₂₂H₂₄N₆O₂ (404.47)

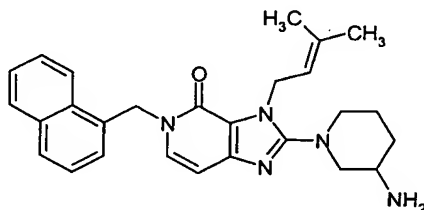
Massenspektrum: (M + H)⁺ = 405

¹H-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ = 1.55 (m, 1H); 1.70 (m, 1H); 1.88 (m, 1H); 1.99 (m, 1H); 3.05 – 3.22 (m, 3H); 3.57 (m, 1H); 3.71 (dt, 1H); 5.11 (s, 2H); 5.70 (s, 2H); 7.60 (t, 2H); 7.72 (t, 1H); 8.08 (d, 2H); 8.32 (s, 1H) ppm.

10

Beispiel 190

2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(3-methyl-but-2-enyl)-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on



15

Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 86% der Theorie.

C₂₇H₃₁N₅O (441.58)

20 Massenspektrum: (M + H)⁺ = 442

¹H-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ = 1.13 – 1.75 (m, 1H); 1.57 – 1.95 (m, 9H); 2.57 (dd, 1H); 2.83 (m, 2H); 3.30 – 3.47 (m, 2H); 4.87 (d, 2H); 5.39 (t, 1H); 5.68 (s, 2H); 6.50 (d, 1H); 7.09 (d, 1H); 7.32 (d, 1H); 7.42 (t, 1H); 7.58 (m, 2H); 7.89 (d, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.21 (d, 1H) ppm.

Beispiel 191

Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

5 1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz	75,0 mg
Calciumphosphat	93,0 mg
Maisstärke	35,5 mg
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	15,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,5 mg</u>
..	230,0 mg

Herstellung:

- 15 Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf einer Tablettiermaschine werden Preßlinge mit einem Durchmesser von ca. 13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten Maschine durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gerieben und mit der
- 20 restlichen Menge Magnesiumstearat vermischt. Dieses Granulat wird auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten mit der gewünschten Form gepreßt.

Kerngewicht: 230 mg

Stempel: 9 mm, gewölbt

- 25 Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Filmdragées werden mit Bienenwachs gegläntzt.

Dragéegewicht: 245 mg.

B ispiel 192

Tabletten mit 100 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

5 1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	100,0 mg
Milchzucker	80,0 mg
Maisstärke	34,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	220,0 mg

Herstellungverfahren:

15 Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wässrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2,0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschrank bei 50°C wird erneut gesiebt (1,5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zugemischt. Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.

Tablettengewicht: 220 mg

20 Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Beispiel 193

Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz

25 Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	150,0 mg
Milchzucker pulv.	89,0 mg
Maisstärke	40,0 mg
30 Kolloide Kieselsäure	10,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
	300,0 mg

Herstellung:

Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wäßrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite geschlagen.

Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht: 300 mg

Stempel: 10 mm, flach

Beispiel 194

Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

1 Kapsel enthält:

Wirkstoff 150,0 mg

Maisstärke getr. ca. 180,0 mg

Milchzucker pulv. ca. 87,0 mg

Magnesiumstearat 3,0 mg

ca. 420,0 mg

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermengt, durch ein Sieb von 0,75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt.

Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

Beispi I 195

Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

1 Zäpfchen enthält:

5	Wirkstoff	150,0 mg
	Polyethylenglykol 1500	550,0 mg
	Polyethylenglykol 6000	460,0 mg
	Polyoxyethylensorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
		2000,0 mg

Herstellung:

Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

15 Beispiel 196

Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

100 ml Suspension enthalten:

	Wirkstoff	1,00 g
20	Carboxymethylcellulose-Na-Salz	0,10 g
	p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0,05 g
	p-Hydroxybenzoesäurepropylester	0,01 g
	Rohrzucker	10,00 g
	Glycerin	5,00 g
25	Sorbitlösung 70%ig	20,00 g
	Aroma	0,30 g
	Wasser dest.	ad 100 ml

Herstellung:

30 Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoesäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des

Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.

5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

5 **Beispiel 197**

Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirkstoff 10,0 mg

10 0,01 N Salzsäure s.q.

Aqua bidest ad 2,0 ml

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 N HCl gelöst, mit Kochsalz
15 isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt.

Beispiel 198

Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz

20 Zusammensetzung:

Wirkstoff 50,0 mg

0,01 N Salzsäure s.q.

Aqua bidest ad 10,0 ml

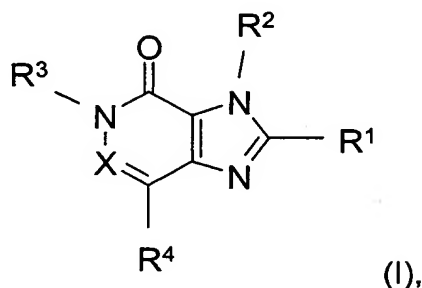
25 Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 N HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 10 ml Ampullen abgefüllt.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel

5



in der

10 X ein Stickstoffatom oder eine Gruppe der Formel C-R⁵,

wobei R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet,

15 R¹ eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, die im Kohlenstoffgerüst durch eine Aminogruppe substituiert ist und durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann,

eine 6- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der die Methylengruppe in 4-Position durch eine -NH- Gruppe ersetzt ist,

20

oder eine durch eine C₅₋₇-Cycloalkylgruppe substituierte Aminogruppe,

wobei die C₅₋₇-Cycloalkylgruppe durch eine Aminogruppe substituiert ist
oder ein Kohlenstoffatom in 3-Position der C₅₋₇-Cycloalkylgruppe durch eine
25 -NH- Gruppe ersetzt ist,

R² eine Benzylgruppe, in der der Phenylrest durch ein oder zwei Fluor-, Chlor- oder Bromatome oder durch eine Cyanogruppe substituiert sein kann,

eine lineare oder verzweigte C₃₋₈-Alkenylgruppe,

eine C₃₋₅-Alkynylgruppe,

5

eine C₃₋₇-Cycloalkylmethylgruppe,

eine C₅₋₇-Cycloalkenylmethylgruppe,

10

oder eine Furylmethyl-, Thienylmethyl-, Pyrrolylmethyl-, Thiazolylmethyl-, Imidazolylmethyl-, Pyridinylmethyl-, Pyrimidinylmethyl-, Pyridazinylmethyl- oder Pyrazinylmethylgruppe,

R³ eine lineare oder verzweigte C₁₋₆-Alkylgruppe,

15

eine gegebenenfalls im Arylteil durch eine Cyano-, eine C₁₋₃-Alkyl- oder eine Methoxygruppe substituierte Phenyl-C₁₋₃-alkyl- oder Naphthyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

eine 2-Phenyl-2-hydroxy-ethylgruppe,

20

eine Phenylcarbonylmethylgruppe,

25

in der die Phenylgruppe durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, Amino-carbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, (C₁₋₃-Alkylamino)-carbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, [Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-carbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-, C₃₋₆-Cycloalkyl-carbonylamino-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonylamino-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-amino- oder Aminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine Thienylcarbonylmethylgruppe,

30

eine Heteroaryl-C₁₋₃-alkylgruppe,

wobei unter dem Ausdruck „Heteroarylgruppe“ eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen oder durch eine Phenylgruppe substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe zu verstehen ist, wobei

5

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

10

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

15

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei oder drei Stickstoffatome enthält,

und wobei zusätzlich an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankon-

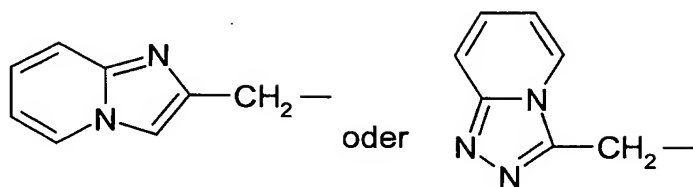
20

densiert sein kann und die Bindung über ein Atom des heterocyclischen Teils oder des ankon-

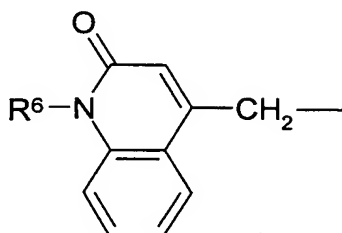
densierten Phenylrings erfolgen kann,

25

eine bicyclische Heteroarylmethylgruppe gemäß einer der Formeln



oder eine Gruppe der Formel



5

in der R⁶ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet,

und R⁴ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeuten,

10 wobei die in den Definitionen enthaltenen Alkyl- und Alkoxygruppen, die mehr als zwei Kohlenstoffatome aufweisen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, geradkettig oder verzweigt sein können,

und wobei die Wasserstoffatome der in den Definitionen enthaltenen Methyl- oder
15 Ethylgruppen ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische, und deren Salze.

20

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

X ein Stickstoffatom oder eine Gruppe der Formel C-R⁵,

wobei R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet,

R¹ eine Piperazin-1-yl-, 3-Amino-piperidin-1-yl-, 3-Amino-3-methyl-piperidin-1-yl-,
3-Amino-pyrrolidin-1-yl-, 1,4-Diazepan-1-yl-, (2-Amino-cyclohexyl)-amino- oder
5 Piperidin-3-yl-aminogruppe,

R² eine Benzylgruppe, in der der Phenylrest durch ein oder zwei Fluoratome oder
durch eine Cyanogruppe substituiert sein kann,

10 eine lineare oder verzweigte C₃₋₈-Alkenylgruppe,

eine Propin-3-yl- oder But-2-in-4-ylgruppe,

eine Cyclopropylmethylgruppe,

15

eine C₅₋₇-Cycloalkenylmethylgruppe,

oder eine Furylmethyl- oder Thienylmethylgruppe,

20 R³ eine lineare oder verzweigte C₁₋₆-Alkylgruppe,

eine gegebenenfalls im Arylteil durch eine Cyano-, eine C₁₋₃-Alkyl- oder eine
Methoxygruppe substituierte Phenyl-C₁₋₂-alkyl- oder Naphthyl-C₁₋₂-alkylgruppe,

25 eine 2-Phenyl-2-hydroxy-ethylgruppe,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe,

30

in der die Phenylgruppe durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, Amino-
carbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, (C₁₋₃-Alkylamino)-carbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, [Di-(C₁₋₃-
alkyl)-amino]-carbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-, C₃₋₆-
Cycloalkyl-carbonylamino-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonylamino-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-
amino- oder Aminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine Thienylcarbonylmethylgruppe,

eine Thienylethylgruppe,

5

eine Heteroaryl-methylgruppe,

wobei unter dem Ausdruck „Heteroarylgruppe“ eine im Kohlenstoffgerüst
gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen oder durch eine Phenyl-
gruppe substituierte Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl-,
Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl- oder Thienyl-
gruppe zu verstehen ist,

10

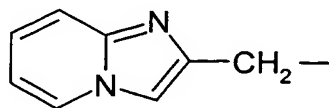
und wobei zusätzlich an die vorstehend erwähnten monocyclischen Hetero-
arylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankon-
densiert sein kann

15

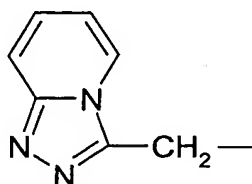
und die Bindung über ein Atom des heterocyclischen Teils oder des ankon-
densierten Phenylrings erfolgen kann,

20

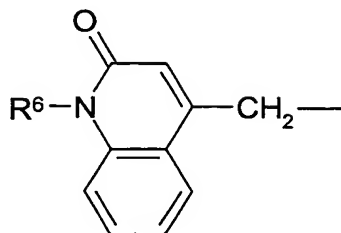
eine Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-methyl-gruppe der Formel



25 eine 1,2,4-Triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl-gruppe der Formel



oder eine Gruppe der Formel



5 in der R⁶ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet,

und R⁴ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeuten,

wobei die in den Definitionen enthaltenen Alkyl- und Alkoxygruppen, die mehr als
10 zwei Kohlenstoffatome aufweisen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, gerad-
kettig oder verzweigt sein können,

und wobei die Wasserstoffatome der in den Definitionen enthaltenen Methyl- oder
Ethylgruppen ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

15

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und
deren Salze.

20 3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

X, R², R³ und R⁴ wie in Anspruch 2 erwähnt definiert sind und

R¹ eine 3-Amino-piperidin-1-yl-gruppe bedeutet,

25

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und
deren Salze.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

X, R¹, R³ und R⁴ wie in Anspruch 2 erwähnt definiert sind und

- 5 R² eine 3-Methylallyl-, eine 3,3-Dimethylallyl- oder eine But-2-in-4-ylgruppe bedeutet,

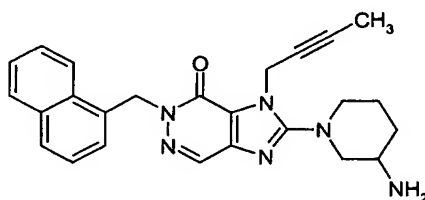
deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

10

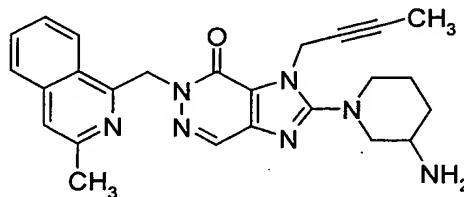
5. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

15

- (1) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-but-2-ynyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



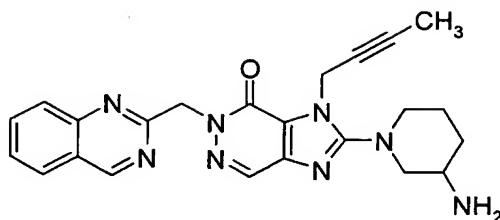
- (2) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-but2-ynyl-5-(3-methyl-isoquinolin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



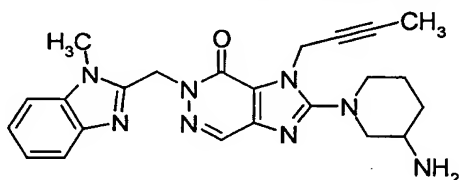
20

- (3) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-but-2-ynyl-5-(chinazolin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

87



- (4) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-but-2-ynyl-5-(1-methyl-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



sowie deren Enantiomere und deren Salze.

- 10 6. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 mit anorganischen oder organischen Säuren.

7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein Salz gemäß Anspruch 6 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

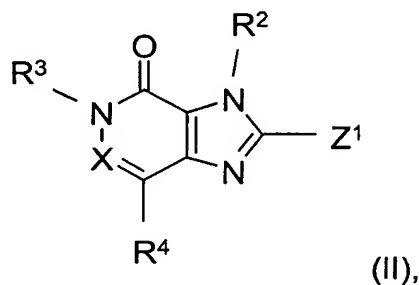
8. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder eines Salzes gemäß Anspruch 6 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ I und Typ II, Arthritis, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteoporose geeignet ist.

9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein Salz gemäß Anspruch 6 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

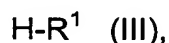
10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel

5



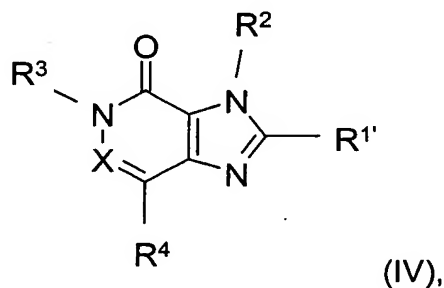
in der X, R², R³ und R⁴ wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und Z¹ eine nukleofuge Austrittsgruppe wie beispielsweise ein Chlor- oder Bromatom oder eine C₁₋₃-Alkylsulfanyl-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl- oder C₁₋₃-Alkylsulfonylgruppe bedeutet,
mit einem Amin der allgemeinen Formel



15

in der R¹ wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert ist, umgesetzt wird oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel



20

in der R², R³ und R⁴ wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und

$R^{1'}$ eine der eingangs für R^1 erwähnten Gruppen bedeutet, in der die Imino-, Amino- bzw. Alkylaminogruppe durch eine Schutzgruppe substituiert ist, geschützt wird und

- 5 gewünschtenfalls anschließend ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

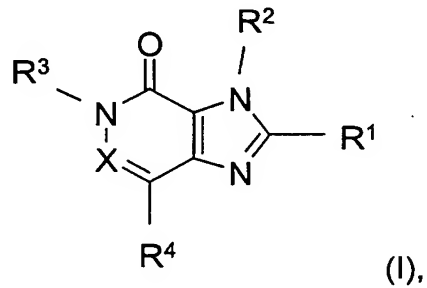
10

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure, übergeführt wird.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Imidazo-pyridinone und Imidazo-pyridazinone der allgemeinen Formel

5



in der R¹ bis R⁴ wie in Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die Aktivität des Enzyms Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV).

10